

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN MECHANISMUS DER REAKTION VON AROMATEN MIT MARQUIS REAGENZ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Georg Kawerau

aus Potsdam

Berlin 1972

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN MECHANISMUS DER REAKTION VON AROMATEN MIT MARQUIS REAGENZ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Georg Kawerau

aus Potsdam

Berlin 1972

1. Referent: Prof. Dr. K. Rehse
2. Referent: Prof. Dr. H. Möhrle



Tag der mündlichen Prüfung: 13. 12. 72

Meiner Mutter in Dankbarkeit

gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt. Für seine Unterstützung möchte ich ihm herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Eiden für die wohlwollende Unterstützung der Arbeit und ihre Förderung durch anregende Diskussionen.

Theoretischer Teil

<u>1. Einleitung und Problemstellung</u>	1
1.1. Reaktion von Aromaten mit Formaldehyd-Schwefelsäure	1
1.2. Versuche der Charakterisierung des Farbsystems	4
1.3. Problemstellung	7
<u>2. Reaktion von Pethidin mit Marquis Reagenz</u>	8
2.1. Versuch der Isolierung von Reaktionsfolgeprodukten	8
2.2. Zeit- und Temperaturabhängigkeit der Reaktion .	10
2.3. Isolierung einer fluoreszierenden Substanz aus der Umsetzung von Pethidin mit Marquis Reagenz	13
<u>3. N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin</u>	15
3.1. Synthese	15
3.2. Reaktion mit Marquis Reagenz	17
<u>4. N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin</u>	18
4.1. Synthese	18
4.2. Reaktion mit Marquis Reagenz	25
<u>5. 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol</u>	36
5.1. Reaktion mit Marquis Reagenz	36
5.2. Nachweis des Carboniumions	44

5.3.	Isolierung und Charakterisierung von 4,4'-Dimethoxy-2,2,3,3,5,5,6,6'-octa- methyldibenzyläther	53
5.4.	Nachweis des Carboniumions	56
6.	<u>Untersuchung des Einflusses von Substituenten auf die Reaktion von Phenolen mit Marquis Reagenz</u>	61
6.1.	^1H -NMR-Messungen	61
7.	<u>Ergebnis</u>	68
8.	<u>Zusammenfassung</u>	71

Experimenteller Teil

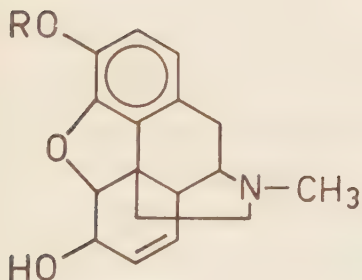
Inhaltsverzeichnis	73
--------------------	----

T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Reaktion von Aromaten mit Formaldehyd-Schwefelsäure

Für Morphin (1a), seine halbsynthetischen und synthetischen Abkömmlinge wird vom DAB 7 mit Formaldehyd - Schwefelsäure-reagenz eine Identitätsprüfung durchgeführt. Diese Reaktion geht auf Marquis ¹⁾ zurück, der sie zur Analytik des Morphins in der forensischen Medizin benutzte.



(1) a): R=H

b): R=CH₃

Schon 1873 hatte Baeyer ²⁾ bei der Untersuchung der Reaktionsprodukte aus Benzol, Formaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure unter Verdünnung mit Eisessig die entstehende Rotfärbung der Reaktionslösung angegeben.

Auch andere aromatische Systeme wurden mit dem Reagenz analysiert: So wurden Carbazol ³⁾ und Naphthalin ⁴⁾ durch die

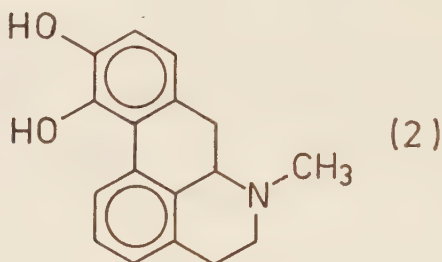
1) E. Marquis, Wiener Med. Presse 1896, Nr. 42

2) A. Baeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 6, 220 (1873)

3) E. Gabutti, Boll. chim. farm. 46, 349; ref.: C. 1907 II, 98

4) H. Ditz, Chemiker-Ztg. 31, 445 (1907)

auftretende Blaufärbung, Codein ⁵⁾ (1b) und Apomorphin ⁶⁾ (2) durch die entstehende Violettfärbung identifiziert .



Nach diesen anfänglichen Untersuchungen wurden verschieden substituierte Aromaten auf ihr Verhalten gegen das Reagenz getestet. Es wurden Phenole ⁷⁾, ⁸⁾ sowie Nichtphenole ⁹⁾ zur Reaktion gebracht. Dabei stellten Levine u. Mitarb. ⁹⁾ fest, daß eine Aldehydgruppe als Substituent am Aromaten die Farbreaktion verhindert. Bei Brom- bzw. Chlorsubstitution hängt es von der Anzahl der substituierten Halogene ab, ob die Reaktion positiv bei geringerer oder negativ bei größerer Anzahl ausfällt.

Ferner wurde die Farbreaktion mit oberflächenaktiven Stoffen ¹⁰⁾ und mit Antihistaminen ¹¹⁾ durchgeführt. Bei den

5) G. Polacci, Boll. chim. farm. 38, 601; ref.:C. 1899 II, 881

6) D. Wolff, Chemiker-Ztg. 43, 555 (1919)

7) D. Schenk, H. Burmeister, Chemiker-Ztg. 39, 465 (1915)

8) V.E. Levine et al., J. Lab. clin. Med. 12, 773;

ref.: C. 1927 II, 1060

9) ibid. 14, 350; ref.: C. 1929 I, 2089

10) M.J. Rosen, Analytic. Chem. 27, 111 (1955)

11) E.G.C. Clarke, J. Pharmacy Pharmacol. 9, 755 (1957)

Antihistaminen liegt teilweise ein Phenothiazin als Grundkörper vor und es ist bekannt ¹²⁾, daß diese schon mit konzentrierter Schwefelsäure Farbigkeit durch Radikalbildung zeigen, weshalb diese Untersuchung nur geringere Bedeutung besitzt.

Nachdem die Marquis Reaktion Eingang in die toxikologische Analytik gefunden hatte, wurden die untersuchten Substanzen in der Literatur teils tabellarisch ¹³⁾ erfaßt, teils bei den Monographiensammlungen ¹⁴⁾, ¹⁵⁾ beschrieben.

Neben dem DAB 7 verwenden u.a. die BP 63 und die USP XVIII ebenfalls diese Reaktion zur Identifizierung der Morphinalkaloide. Interessanterweise enthält die 1971 erschienene Pharm. Helv. VI diesen Nachweis nicht mehr.

Diese qualitativen Nachweise wurden von einigen Autoren durch Absorptionsmessungen ergänzt: Es wurden fluorometrische Mes-

12) C. Bodea, I. Silberg, Nature 198, 883 (1963);

Rev. roum. Chim. 10, 887 (1965);

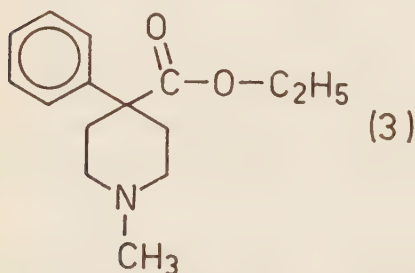
ref.: A.R. Forester, J.M. Hay, R.H. Thomson: Organic Chemistry of Stable Free Radicals, Academic Press London, New York 1968, S. 127 ff

13) E. Bamann, E. Ullmann: Chemische Untersuchung von Arneigemischen, Arzneispezialitäten und Giftstoffen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2. Aufl. 1960, S. 311 ff

14) H. Auterhoff, K.A. Kovar: Identifizierung von Arzneistoffen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1971

15) E.G.C. Clarke: Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London 1969

sungen der Reaktion von 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäureäthylester (Pethidin) (3) mit Marquis Reagenz durchgeführt ¹⁶⁾. Ashworth u. Mitarb. ¹⁷⁾ ermittelten die Absorptionsmaxima der Farblösung mit Benzolderivaten.



1.2. Versuche der Charakterisierung des Farbsystems

Später wurde versucht, den Mechanismus der Reaktion und die Ursache für die Farbigkeit zu finden.

Im Kommentar zur Pharm. Helv. V ¹⁸⁾ wird als Grund die Reaktion des Reagenz mit der alkoholischen Gruppe in 6-Stellung des Morphins angegeben.

16) L.A.D. Cortivo, M.M. DeMayo, S.B. Weinberg,
Analytic. Chem. 42, 941 (1970)

17) M.R.F. Ashworth, G. Cappel, E. Hammer,
Analytica chim. Acta 49, 301 (1970)

18) P. Casparis, J. Büchi, H. Flück, E. Kühni, K. Münzel,
R. Regamey: Kommentar zur Pharm. Helv. V, Suppl. I, II,
Selbstverlag d. Schweizerischen Apothekervereins,
Zürich 1956, S. 166

Feigl ¹⁹⁾ stellte die Hypothese auf, daß nach Kondensation des Formaldehyds mit dem Aromaten das entstehende Diarylmethanderivat durch Schwefelsäure zu einem p-chinoiden System oxydiert wird.

Andere Deutungen gehen von polymerisierten Carboniumionenkomenplexen ¹⁰⁾ oder von monomeren Carboniumionen ¹⁷⁾ aus.

Alle bisher genannten Autoren hatten für ihre Theorien keinerlei Beweise erarbeitet. Erste Hinweise ergaben sich erst durch die Arbeiten von Schieser ²⁰⁾, der Morphin (1a) und einige Derivate bei der Reaktion mit Marquis Reagenz mit Hilfe der Elektronenspinresonanz (ESR) untersuchte. Er fand Radikale in der Größenordnung von 0,1 - 10 %, auf die er die Farbigekeit der Reaktionslösung bezog, ohne eine Spezifizierung der Radikale anzugeben.

Brieskorn u. Mitarb. ²¹⁾ untersuchten den Chemismus der Reaktion am Beispiel des Diphenyls. Beim Zusammengeben von Diphenyl und Marquis Reagenz erhielten sie eine blaue Farblösung mit einem Maximum bei 600 nm, das sie mit dem von p-Phenylbenzylalkohol in Schwefelsäure und mit Bis(p-diphenyl)-methan in Formaldehyd-Schwefelsäure verglichen. Sie erhielten jeweils dasselbe Absorptionsmaximum. Den p-Phenylbenzylalkohol konnten sie aus der Reaktionslösung nicht isolieren. Das von ihnen postulierte farbige Carboniumion (4) wollten sie mittels Elektrophorese nachgewiesen wissen. Meiner Meinung nach kann

19) F. Feigl: Spot Tests in Organic Analysis, Elsevier, 7. engl. Aufl. Amsterdam 1966, S. 137

20) D.W. Schieser, J. Pharmac. Sci. 53, 909 (1964)

21) C.H. Brieskorn, W. Reiners, H. Kiderlen, Arch. Pharmaz. 298, 505 (1965)

man aber aufgrund dieser Versuche nur aussagen, daß das entstehende farbige Produkt ein positives Ion darstellen wird. Es könnte theoretisch auch ein Oxoniumion sein, wenn z.B. das Sauerstoffatom in dem auch von Brieskorn als Intermediärprodukt angenommenen Phenylbenzylalkohol protoniert wird, und die Farbe durch Bildung eines Polymethinfarbstoffs auftreten würde, ähnlich wie bei der von Zinner ²²⁾ aufgeklärten Reaktion von Malondialdehyd mit Phloroglucin.



22) G. Zinner, R. Uhlig, Angew. Chem. 73, 467 (1961)

1.3. Problemstellung

Abgesehen von den bloßen Hypothesen 10), 17), 18), 19) verbleiben also zwei durch spektroskopische bzw. elektrophoretische Hinweise gestützte, rivalisierende Theorien zur Erklärung der Farbigkeit: Entweder ist die Farbigkeit auf das Auftreten von Radikalen oder (und) auf das Vorliegen von Carboniumionen zurückzuführen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, durch Isolierung und Identifizierung von Reaktionsfolgeprodukten eine durch chemische Beweise gestützte Formulierung für das bei der Marquis Reaktion auftretende Farbsystem zu finden.

Darüber hinaus sollten durch die Verwendung der ^1H -Kernresonanzspektroskopie theoretische Voraussagen über die Durchführbarkeit der Farbreaktion geschaffen werden.

2. Reaktion von Pethidin mit Marquis Reagenz

2.1. Versuch der Isolierung von Reaktionsfolgeprodukten

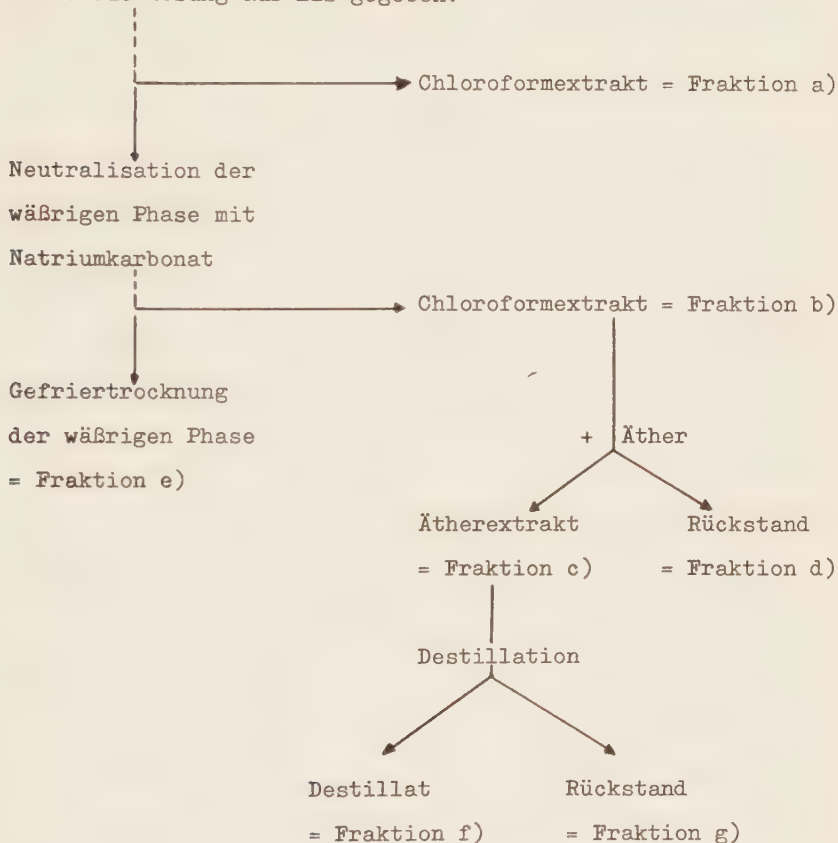
Pethidin (3) gibt nach dem DAB 7 mit Marquis Reagenz eine Rotfärbung. Der Versuch, das farbige Reaktionsprodukt zu isolieren, scheiterte. Daher ging ich daran, ein Folgeprodukt aufzufinden.

Dazu wurde die unter Eiskühlung hergestellte Farblösung nach Schema 1 aufgearbeitet. Das so erhaltene Produkt aus der Fraktion d) hatte ein Molekulargewicht von 3585 (osmometrisch in Chloroform). Bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure wurde keine Rotfärbung beobachtet. Da bei Zugabe von Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol und Dioxan zu der Farblösung diese sofort verblaßte, mußte angenommen werden, daß das farbige Reaktionsprodukt nur in konzentrierter Schwefelsäure haltbar ist. Andererseits sollte ein zur Aufklärung der Reaktion dienliches Reaktionsfolgeprodukt allein nach Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure erneut Rotfärbung zeigen. Deshalb suchte ich auf diese Art nach Reaktionsfolgeprodukten.

Der Versuch, die Entstehung eines hochmolekularen Produkts zu unterbinden, indem der Farblösung Acetanhydrid zugesetzt wurde, führte zu keinem Ergebnis.

Das nach der Gefriertrocknung erhaltene Produkt der Fraktion e) (s. Schema 1) wurde auf monomere Folgeprodukte untersucht. Es konnte jedoch ebenso wie aus den Fraktionen a), b) und c) keines isoliert werden, das mit konzentrierter Schwefelsäure Rotfärbung gezeigt hätte.

Nach der Reaktion von (3), (5) bzw. (6) mit Marquis Reagenz wurde die Lösung auf Eis gegeben:



Schema 1 : Aufarbeitungsweg der mit Marquis Reagenz erhaltenen Farblösung verschiedener Aromaten

2.2. Zeit- und Temperaturabhängigkeit der Reaktion

Um nun zu ermitteln, ob die Bildung hochmolekularer Reaktionsprodukte abhängig ist

a) von der Reaktionszeit

b) von der Reaktionstemperatur

setzte ich zuerst Pethidin (3) mit Marquis Reagenz um, ließ unter Variation der Zeit reagieren und arbeitete die Farblösung nach Schema 1 auf. Als Ergebnis konnte aus den Integralen der Kernresonanz-(NMR)-Spektren (CD_3OD) von d) entnommen werden, daß bei längerer Reaktionszeit der Substitutionsgrad am Aromaten zunimmt. Dies ist erkennbar durch den Vergleich der Integrale des Triplettts für die Methylgruppe des Äthylesters und der aromatischen Protonen. Da an dieser Methylgruppe mit größter Wahrscheinlichkeit keine Reaktion eintritt, außerdem der Ester nicht hydrolysiert wurde - dies konnte aus dem Infrarot-(IR)-Spektrum (KBr) entnommen werden: Sowohl die Carbonylbandenabsorption bei 1710 cm^{-1} als auch die für Ester typische ²³⁾ Ätherbandenabsorption bei 1275 cm^{-1} waren zu sehen - muß das relative Verhältnis des Integrals der aromatischen Protonen zu dem der Methylprotonen ein Vielfaches von 5 : 3 sein, vorausgesetzt der Aromat wird nicht substituiert. Da dieses Verhältnis, wie aus den Spektren ersichtlich ist (s. Tabelle 1), mit zunehmender Reaktionszeit immer geringer wird, ist auf einen höheren Substitutionsgrad des Aromaten zu schließen. Das am Aromaten die Reaktion eintritt, ergibt

23) H.J. Hediger: Infrarotspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1972, S. 91

sich aus dem IR-Spektrum, in dem starke Veränderungen der Absorptionsbanden im Bereich unterhalb von 900 cm^{-1} auftreten (" out-of-plane" - Schwingungen)²⁴⁾ .

Diese Reaktionen waren bei Zimmertemperatur durchgeführt worden. Um die Temperaturabhängigkeit zu ermitteln, setzte ich die Reaktionspartner je 45 Minuten bei -35°C , -20°C und 0°C um und arbeitete, wie in Schema 1 angegeben, auf. Die Molekulargewichte (osmometrisch in CHCl_3) der erhaltenen Reaktionsprodukte der Fraktion d) stiegen mit zunehmender Reaktions-temperatur:

bei -35°C : 2061

bei -20°C : 2477

bei $\pm 0^{\circ}\text{C}$: 3585

Vergleicht man die NMR-Spektren (DMSO-d_6) dieser Verbindungen, so stellt man bei höherer Reaktionstemperatur ebenfalls stärkeren Substitutionsgrad am Aromaten fest (s. Tabelle 1).

Ihre IR-Spektren (CHCl_3) zeigen im Bereich von $3400 - 3500\text{ cm}^{-1}$ eine breite Absorptionsbande, bei 3650 cm^{-1} ein recht scharfes Signal (OH-Brückenbindung bzw. freie OH-Schwingung ²⁴⁾). Dies ist ein Hinweis, daß durch die Reaktion von (3) mit Marquis Reagenz eine bzw. mehrere Hydroxylgruppen in das Molekül eingeführt worden sind.

Es wäre theoretisch ebenfalls denkbar, daß die Substitution nicht, wie oben gezeigt, am Aromaten stattfindet sondern am Piperidinring im Pethidinmolekül. Dem steht aber der Hinweis

24) D.H. Williams, I. Flemming: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S. 69; S. 54

Verhältnis der Integrale der aromat. der C-Methyl- Protonen Protonen	
Reaktionszeit [Min.] bei 20°C	
10	3 : 3
20	2 : 3
30	2 : 3
40	1 : 3
Reaktionstemperatur [°C]	
-35	3 : 3
-20	3 : 3
± 0	2 : 3

Tabelle 1: Änderung der Verhältnisse des Integrals der aromatischen Protonen zu dem der C-Methylprotonen der Reaktionsprodukte d) aus (3) und Marquis Reagenz in Abhängigkeit von der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur

von Walker ²⁵⁾ entgegen, der die Reaktion von Formaldehyd mit tertiären Aminen ausschloß. Auch der Versuch, bei der Umsetzung von N-Methylpiperidin mit Marquis Reagenz eine Farbreaktion zu erzeugen, schlug fehl.

Als Ergebnis dieser Untersuchung kann festgestellt werden, daß der Reaktionspartner des Formaldehyds der Aromat sein muß, der bei der Reaktion je nach den gewählten Bedingungen mehrfach substituiert wird.

2.3. Isolierung einer fluoreszierenden Substanz aus der Umsetzung von Pethidin mit Marquis Reagenz

Numai ²⁶⁾ hatte bei seinen Untersuchungen über die Reaktion verschiedener Betäubungsmittel und einiger Alkaloide mit Marquis Reagenz bei Pethidin (3) eine blauweiße Fluoreszenz festgestellt, die er durch Mischen der Farblösung mit Wasser erhalten hatte.

Zum Nachweis von nicht metabolisiertem Pethidin im Harn hatte Cortivo ¹⁶⁾ die Farblösung aus pethidinhaltigem Harn mit Marquis Reagenz ebenfalls mit Wasser gemischt und das Fluoreszenzspektrum gemessen. Die Maxima im Anregungsspektrum lagen bei 275 nm, 385 nm und 405 nm die des Emissionsspektrums bei 425 nm und 440 nm

Das nach Schema 1 erhaltene Produkt der Fraktion g) aus der Reaktion von Pethidin mit Marquis Reagenz zeigte eine starke

25) J.F. Walker: Formaldehyde, Reinhold Publishing Corporation 3. Aufl. London 1964, S. 359 ff, 461

26) T. Numai, Science and Crime Detection (Japan) 8, Nr.2, 5 (1955); ref.: C.A. 50, 5988

blauweiße Fluoreszenz bei UV-Lichtbestrahlung. Die Substanz wurde durch präparative Schichtchromatographie von den Begleitstoffen abgetrennt. Eine anschließende Reinigung durch Kristallisation oder Destillation war nicht möglich.

Die Vermessung des Fluoreszenzspektrums in Chloroform ergab ein Maximum im Anregungsspektrum bei 275 nm und Maxima im Emissionsspektrum bei 422 nm und 440 nm

Sowohl das NMR-Spektrum als auch das IR-Spektrum, verglichen mit den Spektren des Pethidins (3), gaben keine zusätzlichen Hinweise auf eine mögliche Struktur. Nur das Massenspektrum registrierte bei der Massenzahl 548 m/e das Molekülion. Da ein geradzahliges Molekulargewicht vorliegt, kann auf zwei im Molekül vorhandene Stickstoffatome geschlossen werden. Es hätten dann zwei Moleküle Pethidin mit Formaldehyd reagiert. Da zwei Mol Pethidin ein Molekulargewicht von 494,6 haben, beträgt die Differenz 54 Masseneinheiten zum Molekulargewicht der vorliegenden Substanz. Stellt man sich vor, daß bei der Einwirkung von Marquis Reagenz auf Pethidin zwei Mol Base und drei Mol Formaldehyd unter Austritt von zwei Mol Wasser reagiert haben, erhält man die Differenz von 54 Masseneinheiten.

Eine genauere Strukturaufklärung war nicht möglich.

3. N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin

3.1. Synthese von N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin

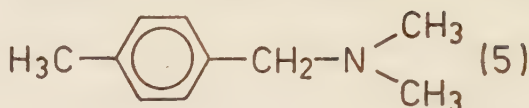
Pethidin (3) erschien aufgrund der bisherigen Untersuchungen trotz der relativen Einfachheit des Molekülbaus zur Aufklärung der Farbreaktion ungeeignet. Ich prüfte daher in der Literatur ¹⁰⁾, ¹¹⁾, ¹³⁾ die Arzneimittel, die mit positiver Marquis Reaktion aufgeführt waren, auf gemeinsame Strukturelemente. Hieraus sollte dann eine Modellsubstanz resultieren. Dabei fand ich heraus, daß die Substanzen

- a) aus mindestens einem Aromaten bestanden, der keine elektronenziehenden Substituenten besaß,
- b) eine tertiäre Aminofunktion enthielten, die durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Aromaten getrennt war.

Wenn diese Kriterien erfüllt waren, trat eine Farbreaktion mit Marquis Reagenz ein, die sich als klare Lösung zeigte, anders als die Reaktion z.B. mit Benzol, bei dem während der Farbreaktion ein nicht näher identifiziertes Produkt ausfiel. Das Postulat von Brieskorn ²¹⁾, daß die p-Stellung im substituierten Aromaten bevorzugt angegriffen wird, fand ich bei der Literaturdurchsicht nicht bestätigt. Bei Berücksichtigung dieser Voraussetzungen resultiert als einfachstes Molekül N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin (5). Es wurde zum ersten Mal von Tiffeneau u. Führer ²⁷⁾ beschrieben. Ich methylierte 4-Methylbenzylamin mit Formaldehyd und Ameisen-

27) M. Tiffeneau, K. Führer, Bull. Soc. chim. France (4) 15, 169 (1914) ; ref.: Beilstein E1, XII, 490

säure nach Leuckart-Wallach ²⁸⁾ .



Der Syntheseeerfolg wurde u.a. durch das NMR-Spektrum (CDCl_3) gesichert. Dort sind bei $\delta = 7,12$ ppm (s) die vier aromatischen Protonen, bei $\delta = 3,37$ ppm (s) die beiden Methylenprotonen und bei $\delta = 2,27$ ppm (s) und $\delta = 2,18$ ppm (s) die neun Protonen der Methylgruppen sichtbar ²⁹⁾ . Aus dem IR-Spektrum (CHCl_3) sind bei 2770 und 2815 cm^{-1} Absorptionsbanden vorhanden, die als charakteristisch für N-CH_2 - bzw. N-CH_3 - Bindungen gelten ^{30), 31)} .

Aufgrund dieser Angaben, der Elementaranalyse und des wie von Tiffeneau ²⁷⁾ beschriebenen Siedepunkts von 197°C war die Struktur von (5) abgesichert.

-
- 28) R. Leuckart, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2341 (1885)
O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 343, 54 (1905)
- 29) H. Suhr: Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965, S. 111 ff, S. 163 ff
- 30) N.V. Alpert, W.E. Keiser, H.A. Szymanski: Theory and Practise of Infrared Spektroscopy, Plenum Press, New York 1970, S. 209
- 31) loc.cit. ²³⁾ S. 32

3.2. Reaktion von N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin mit Marquis Reagenz

Die Umsetzung von (5) mit Marquis Reagenz ergab eine rote Farblösung, deren Elektronenspektrum das langwelligste Maximum bei 484 nm zeigte.

Die Farblösung wurde nach der in Schema 1 angegebenen Methode aufgearbeitet. Monomere Reaktionsfolgeprodukte, die mit konzentrierter Schwefelsäure eine Rotfärbung ergeben hätten, konnte ich aus den angegebenen Fraktionen nicht isolieren. Dadurch wurde auch diese Substanz für die Aufklärung der Farbreaktion unbrauchbar.

Zum Nachweis einiger Arzneistoffe ist Luftsauerstoff notwendig, um eine Farbreaktion zu erzeugen. So wird Adrenalin zum Adrenochrom ³²⁾ und Physostigmin zum Rubreserin ³³⁾ oxydiert. Um nun festzustellen, ob zur Bildung des roten Farbstoffs aus (5) Luftsauerstoff notwendig ist, wurde die Reaktion mit (5) unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Marquis Reagenz wurde bei -15°C kräftig mit Stickstoff begast. Nach 15 Minuten setzte ich (5) zu. Es entstand die gleiche Farbe, die im Elektronenspektrum ebenfalls ein Maximum bei 484 nm besaß.

Es kann daher die Beteiligung von Luftsauerstoff an der Farbbildung ausgeschlossen werden.

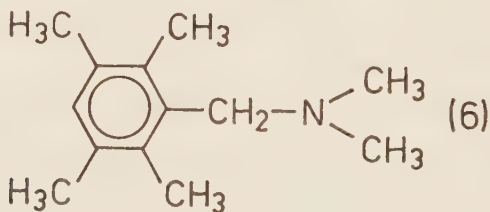
32) R.A. Heacock, Chem. Reviews 59, 181 (1959)

33) H. Auterhoff, H. Hamacher, Arch. Pharmaz. 300, 849 (1967)

4. N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin

4.1. Synthese von N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin

Bei den Reaktionen von (3) beziehungsweise (5) mit Marquis Reagenz konnten keine monomeren Reaktionsfolgeprodukte isoliert werden, die eine Aufklärung der Farbreaktion ermöglicht hätten, da der Aromat bei der Bildung von hochmolekularen Produkten mehrfach substituiert wurde, wie oben gezeigt werden konnte. Die Vermutung lag deshalb nahe, daß bei der Reaktion eines fünffach substituierten Aromaten, der den unter 3.1. angegebenen Kriterien entsprach, mit Marquis Reagenz keine hochmolekularen Produkte entstehen. Es sollte daher möglich sein, aus der Farblösung monomere Folgeprodukte isolieren zu können, die - in Schwefelsäure gegeben - Rotfärbung zeigten. Dazu synthetisierte ich N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin (6) .



Ausgehend vom 1,2,4,5-Tetramethylbenzol bildete ich mit Trichloracetonitril und Aluminiumchlorid in Chlorbenzol unter Sättigung mit Chlorwasserstoff modifiziert nach Houben ³⁴⁾

34) J. Houben, W. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges.
63, 2468 (1930)

das 2,3,5,6-Tetramethylbenzonitril (7) . Es ist zum ersten Mal von Jacobsen ³⁵⁾ aus Durolcarbonsäure hergestellt worden. Dem NMR-Spektrum (CDCl_3) von (7) sind die folgenden Resonanzen zu entnehmen. Bei $\delta = 7,12$ ppm (s) erscheint das Signal für das aromatische Proton, bei $\delta = 2,42$ ppm (s) das der sechs Methylprotonen in 2- und 6-Stellung. Sie liegen durch den elektronenziehenden Effekt der benachbarten Nitrilgruppe bei tieferem Feld als die sechs Methylprotonen in 3- und 5-Stellung, die bei $\delta = 2,24$ ppm als Singulett erscheinen. Das IR-Spektrum (CHCl_3) zeigt u.a. bei 2210 cm^{-1} eine Absorptionsbande, die auf das Vorhandensein einer Nitrilgruppe schließen läßt ($\text{C}\equiv\text{N}$ - Valenzschwingung) .

Das Nitril (7) wurde analog der Vorschrift von Nystrom ³⁶⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin (8) reduziert. Die Elementaranalyse ergab die Summenformel $\text{n}\cdot\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$.

Im NMR-Spektrum (CDCl_3 ; Abb. 1) ist bei $\delta = 6,9$ ppm (s) die Resonanz des aromatischen Protons, bei $\delta = 3,93$ ppm (s) die Resonanz der Methylenprotonen angezeigt. Bei $\delta = 2,28$ ppm (s) und bei $\delta = 2,30$ ppm treten die Singuletts der zwölf Methylprotonen auf. Das bei $\delta = 1,48$ ppm erscheinende Singulett konnte nach dem Zusatz von D_2O gelöscht werden. Dies läßt auf acide Protonen schließen und es kann den zwei Protonen der primären Aminogruppe zugeordnet werden ³⁷⁾ .

35) O. Jacobsen, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1224 (1889)

36) R.F. Nystrom, W.G. Brown, J. Am.chem. Soc. 70 3738 (1948)

37) H. Suhr: Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965, S. 113

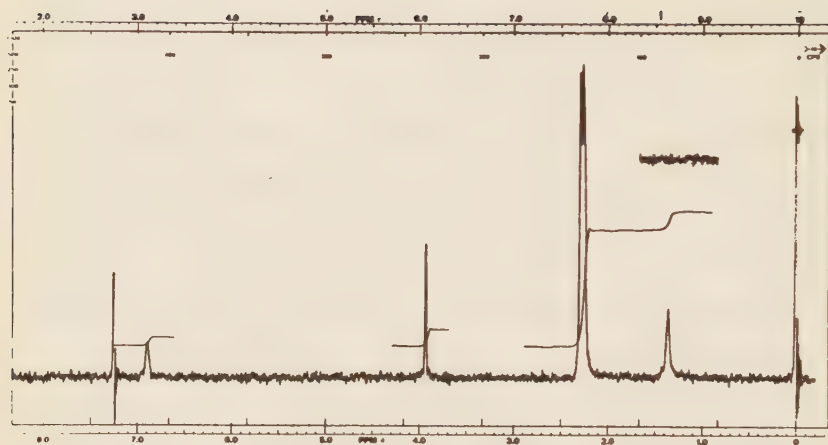


Abb. 1: NMR-Spektrum von (8) in CDCl_3

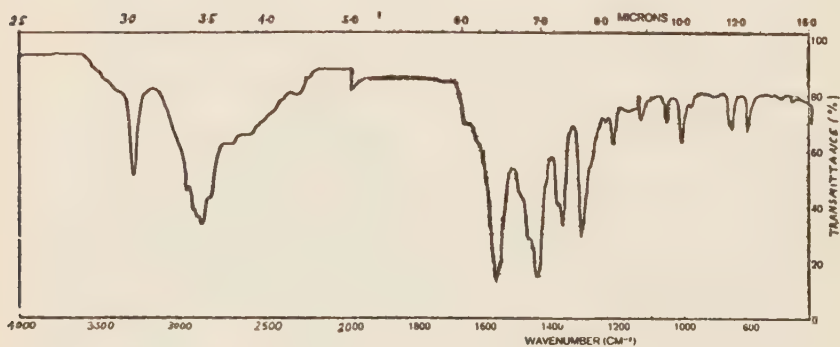
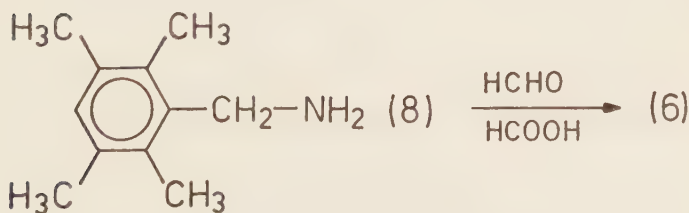
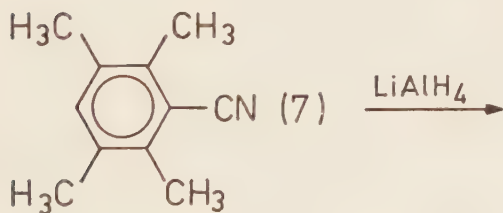
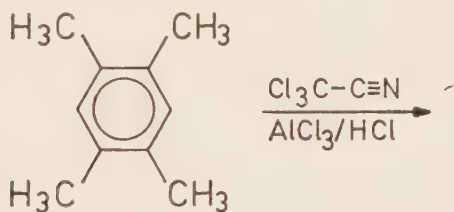


Abb. 2: IR-Spektrum von (8) in KBr

Das IR-Spektrum (KBr: Abb. 2) zeigt bei 3305 cm^{-1} die für Amine charakteristische N-H - Valenzschwingung ³⁸⁾ .

Das auf diese Art identifizierte Amin wurde nach der Methode von Leuckart-Wallach ²⁸⁾ mit Formaldehyd und Ameisensäure zum N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin (6) methyliert.

Ich erhielt ein farbloses Öl mit einer durch die Elementaranalyse ermittelten Summenformel $n \cdot C_{13}H_{21}N$.



³⁸⁾ L.J. Bellamy: Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution
Dietrich Steinkopf Verlag, 2. Aufl. Darmstadt 1966, S. 193

Im NMR-Spektrum (CDCl_3) tritt zum Unterschied zu dem von (8) eine Verschiebung der Methylenprotonen zu $\delta = 3,45$ ppm (s) auf. Außerdem kann dem Integral der Resonanz bei

$\delta = 2,24$ ppm (s) entnommen werden, daß hier zusätzlich sechs Protonen eingefügt worden sind, während die Resonanz bei $\delta = 1,48$ ppm (s) nicht mehr erscheint.

Das IR-Spektrum (CHCl_3) zeigt u.a. die schon bei (5) gefundenen Absorptionsbanden bei 2760 und 2810 cm^{-1} , die für N-CH_2 - bzw. N-CH_3 - Bindungen als charakteristisch gelten³⁹⁾.

Im Massenspektrum (Abb. 3) ist neben dem Molekülion bei 191 m/e ein Bruchstück mit der Massenzahl 146 m/e als Basispeak registriert. Es kommt nach einer Wasserstoffwanderung durch Abspaltung von Dimethylamin zustande. Ähnliche Bruchstückbildung ist in der Literatur³⁹⁾ für aliphatische Amine beschrieben. Eine anschließende Methylradikalabspaltung zeigt sich im Bruchstück 131 m/e , das mit ca. 55 % Häufigkeit auftritt. Der bei aliphatischen Aminen gefundene Abbau⁴⁰⁾ der längsten Kette des Amins durch Oniumspaltung tritt hier ebenfalls durch das Bruchstück mit der Massenzahl 58 m/e auf, wobei hier statt der aliphatischen Kette der substituierte Aromat abgespalten worden ist (Abb. 4). Die Struktur von (6) ist durch diese Daten abgesichert. In der Zwischenzeit ist (6) von Watanabe⁴¹⁾ durch Reaktion des

39) D.A. Lightner, F.W. Sundermann, L. Hurtado, E. Thomen, Organic Mass Spectrometry 2, 1325 (1970)

40) R.S. Gohlke, F.W. McLafferty, Analytic. Chem. 34, 1281 (1962)

41) H. Watanabe, F.N. Jones, C.R. Hauser, J. org. Chemistry 34, 2393 (1969)

Benzylchloridderivats mit Dimethylamin hergestellt worden.
Die von mir gefundenen Daten stimmen mit den angegebenen
überein.

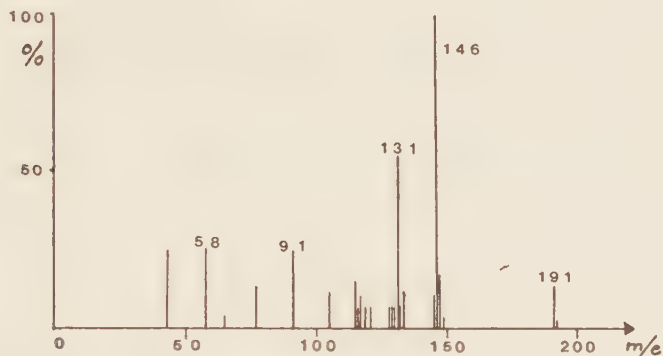
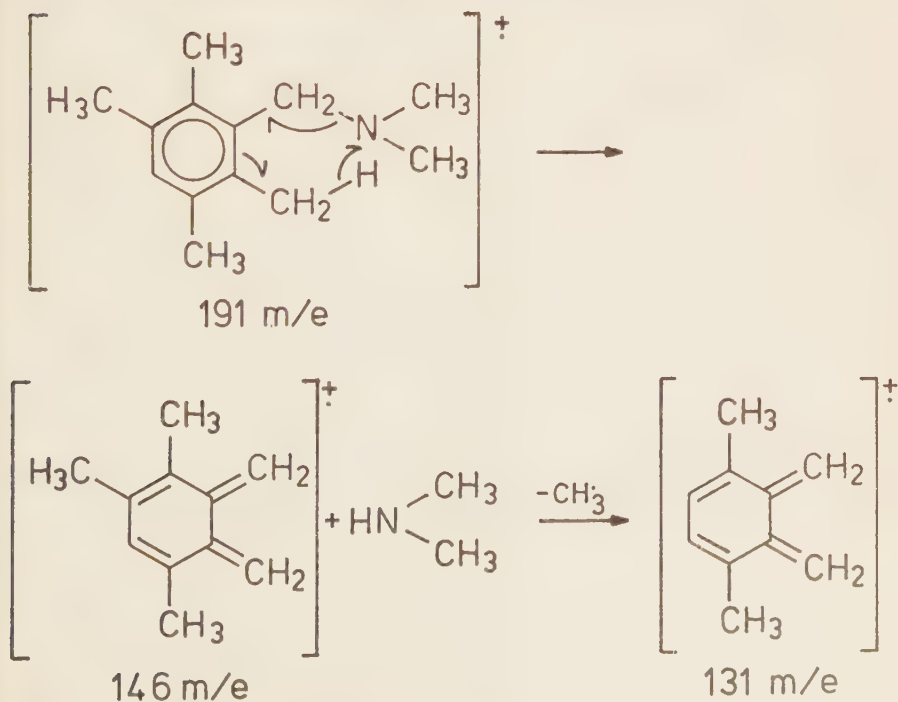


Abb. 3: Massenspektrum von (6)



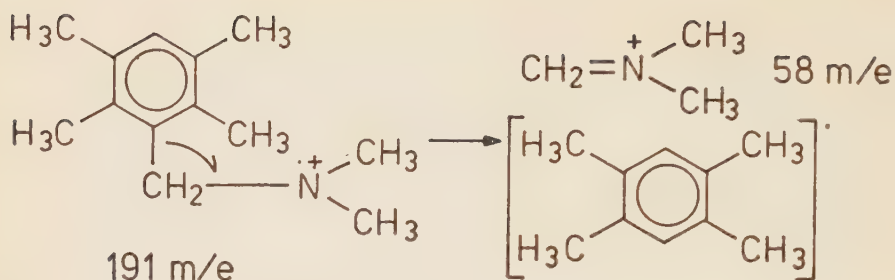


Abb. 4: Massenspektrometrischer Abbau von (6)

4.2. Reaktion von N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin mit Marquis Reagenz

Das von (6) hergestellte Hydrochlorid wurde in Schwefelsäure gelöst und mit Marquis Reagenz umgesetzt. Ich erhielt eine rote Farblösung, deren Elektronenspektrum bei 482 nm ein Maximum aufwies.

Die bei -20°C hergestellte Farblösung wurde nach den Angaben in Schema 1 aufgearbeitet. Die Fraktion c) zeigte im Dünnschichtchromatogramm sieben Flecken durch Fluoreszenzlöschung, wobei nur der mit einem R_f -Wert von 0,7 mit konzentrierter Schwefelsäure eine Rotfärbung gab. Daher trennte ich dieses Gemisch durch präparative Schichtchromatographie auf. Das erhaltene Öl enthielt neben der mit Schwefelsäure unter Rotfärbung reagierenden Substanz noch weitere nicht näher identifizierte. Ich destillierte im Ölpumpenvakuum bei 136°C eine Substanz über, die nach dem Umkristallisieren bei 88°C schmolz.

Aus der Elementaranalyse und dem Massenspektrum errechnete ich die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$.

Das NMR-Spektrum (CDCl_3 ; Abb. 5) zeigt bei $\delta = 4,82$ ppm ein Singulett, das aufgrund des Integrals zwei Protonen entspricht.

In diesem Bereich können Methylenprotonen auftreten, denen ein Sauerstoffatom und ein Benzolring benachbart ist ⁴²⁾. Bei

$\delta = 3,53$ ppm (s) erscheinen die N-Methylenprotonen wie im Ausgangsprodukt (6), während die Protonen der Methylgruppen offenbar durch den Einfluß des eingeführten Substituenten bei

42) loc. cit. 37) S. 99

$\delta = 2,48; 2,38; 2,35$ und $2,26$ ppm jeweils als Singulett zu erkennen sind. Eine definitive Zuordnung der einzelnen Methylgruppen zu diesen vier Signalen kann nicht vorgenommen werden, da der Einfluß des neuen Substituenten auf die chemische Verschiebung zu gering ist. Das bei $\delta = 1,69$ ppm auftretende Singulett wird durch den Zusatz von deuteriertem Wasser gelöscht. Aufgrund des Integrals ist diese Resonanz einem Proton zuzuordnen.

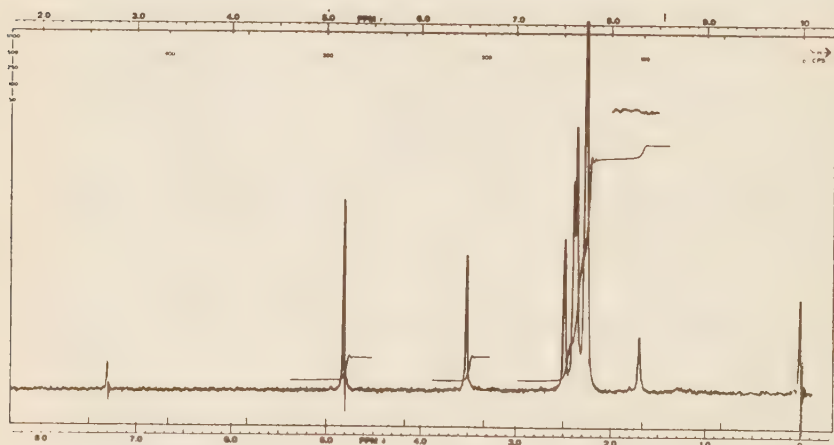


Abb. 5: NMR-Spektrum von (9) in CDCl_3

Aus dem IR-Spektrum (CHCl_3 : Abb. 6) konnte ich entnehmen, daß das Proton an einem Sauerstoffatom gebunden sein muß. Bei 3600 cm^{-1} erscheint eine scharfe und bei 3400 cm^{-1} eine breite Absorptionsbande (freie OH-Valenzschwingung und durch H-Brücke gebundene OH-Schwingung).

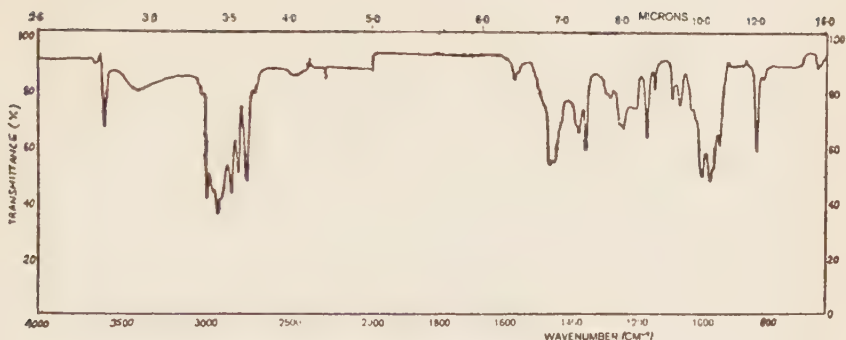


Abb. 6: IR-Spektrum von (9) in CHCl_3

Durch das Massenspektrum (Abb. 7) wurde zusätzlich bewiesen, daß es sich bei dem isolierten Produkt um 4-Dimethylaminomethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (9) handelte. Das Molekülion wird bei 221 m/e registriert. Ferner treten Bruchstücke der Massenzahlen 176 m/e, 158 m/e und 58 m/e mit gleicher Intensität (100) auf. Sie lassen sich folgendermaßen erklären: Nach der schon beim Ausgangsprodukt (6) formulierten Abspaltung von Dimethylamin (Abb. 4) erhalten wir hier ein Bruchstück mit der Massenzahl 176 m/e. Aus diesem wird im nächsten Schritt Wasser abgespalten - ein für Alkohole typischer Prozess ⁴³⁾ - woraus das Bruchstück der Massenzahl 158 m/e resultiert. Ferner ist auch die Abspaltung eines Dimethylimmoniumions mit der Massenzahl 58 m/e zu verzeichnen.

43) G. Spiteller in H. Kienitz: Massenspektrometrie, Verlag Chemie, Weinheim 1968, S. 499

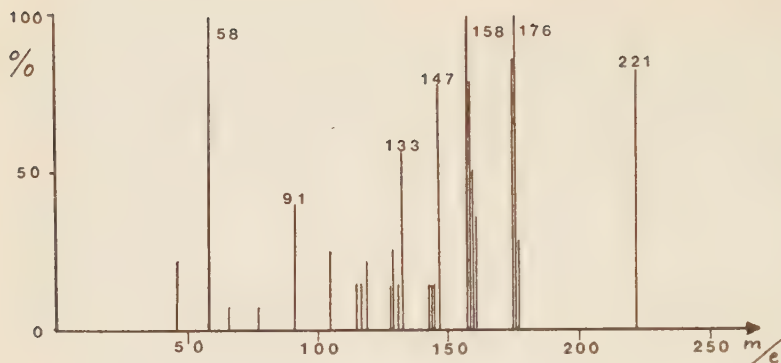


Abb. 7: Massenspektrum von (9)

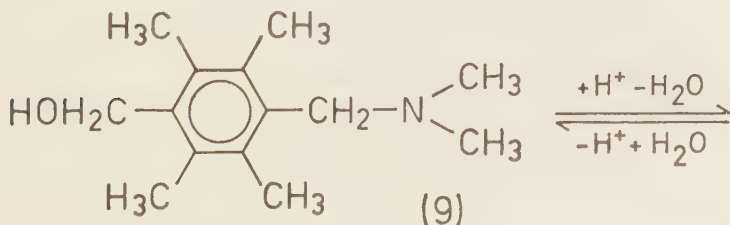
Nachdem mit (9) erstmals ein monomeres Reaktionsfolgeprodukt aus der Marquis'schen Reaktion isoliert und seine Struktur aufgeklärt werden konnte, sollte es nun möglich sein, das farbige Reaktionsprodukt zu charakterisieren, da die Vermessung von (9) in konzentrierter Schwefelsäure im Elektronenspektrum dasselbe Maximum bei 482 nm ergab wie die Reaktionslösung von (6) mit Marquis Reagenz.

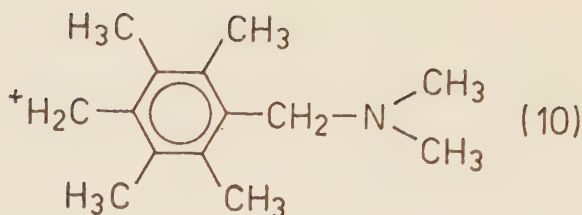
Drei Möglichkeiten schienen als Gründe für die Farbigkeit gegeben zu sein.

1. Die Schwefelsäure reagiert mit dem Stickstoffatom in (9) unter Bildung eines Carboniumions nach der Eliminierung von Dimethylamin. Dies konnte ich dadurch ausschließen, daß dann auch das Amin (6) in Schwefelsäure die gleiche Reaktion hätte geben müssen. Ich fand aber, daß sich erst nach fünftägiger Reaktion im Elektronenspektrum im Bereich von 460 - 520 nm eine Schulter ausbildete, während die Farbreaktion mit Marquis Reagenz innerhalb von Minuten ein Maximum bei 482 nm zeigte.

2. Schieser ²⁰⁾ hatte bei der Reaktion von Morphinderivaten mit Marquis Reagenz Radikale gefunden und für die Farbigkeit verantwortlich gemacht. Um zu prüfen, ob Radikale die Farbigkeit verursachten, wurden die Elektronenspinresonanzspektren von der Ausgangssubstanz (6) sowohl in konzentrierter Schwefelsäure als auch in Marquis Reagenz vermessen. Der aus der Farblösung isolierte Alkohol (9) wurde ebenfalls in konzentrierter Schwefelsäure auf Radikale untersucht. In allen drei Meßreihen war es unmöglich, Radikale nachzuweisen. Diese Möglichkeit der Begründung der Farbbildung schied daher aus.

3. Als dritte Möglichkeit wäre die Protonierung des Sauerstoffatoms in (9) durch die Schwefelsäure zu diskutieren, bei der unter nachfolgender Wasserabspaltung das Carboniumion (10) entstehen würde. Folgender Versuch stützt diese Annahme: Das isolierte Produkt (9) wurde in Schwefelsäure bei -40°C gelöst und nachdem das Elektronenspektrum das Maximum bei 482 nm angezeigt hatte, wurde die Lösung nach Schema 1 aufgearbeitet. Das IR-Spektrum (CHCl_3) des isolierten Produktes war mit dem von (9) identisch. Daraus ließe sich ableiten, daß in konzentrierter Schwefelsäure zunächst das farbige Carboniumion (10) gebildet wird, das bei der Aufarbeitung in reversibler Reaktion wieder (9) ergibt.





Die Farbigkeit von Carboniumionen ist in der Literatur häufig beschrieben ⁴⁴⁾, ⁴⁵⁾ worden. Durch Protonierung farbig gewordene Oxoniumionen von Benzylalkoholderivaten sind bisher nicht beschrieben worden und von Phenylloxoniumionen weiß man ⁴⁶⁾, daß sie nur eine schwache Gelbfärbung aufweisen. Es ist daher auszuschließen, daß allein die Protonierung des Sauerstoffs in (9) Ursache der Rotfärbung sein kann.

Der Beweis der Hypothese über das Vorliegen von Carboniumionen in konzentrierter Schwefelsäure sollte durch chemische Reaktion erbracht werden. Bosshard u. Mitarb. ⁴⁷⁾ hatten bei der Untersuchung der Pinakol-Pinakolonumlagerung zur Charakterisierung der kurzlebigen Carboniumionen Thiophan in schwefelsaurer Lösung zugesetzt und die entsprechenden Sulfoniumsalze isoliert. Der Versuch, (10) nach dieser Vorschrift um-

44) G.A. Olah, J.M. Bollinger, M.B. Commisarow, C.A. Cupas, J. Am. chem. Soc. 89, 5687 (1967)

45) N.C. Deno, Chem. Engng. News 42, Nr. 40, 80 (1964)

46) F. Klages, H. Meursch, W. Steppich, Liebigs Ann. Chem. 592, 81 (1955)

47) H. Bosshard, M.E. Baumann, G. Schetty, Helv. chim. Acta 53, 1271 (1970)

zusetzen und ein Sulfoniumsalz zu isolieren, schlug fehl.

Eine andere Beweisführung ist durch die kernmagnetische Resonanzmessung möglich. So sind in Lösungsmitteln wie Schwefelsäure, Fluorsulfonsäure oder Antimonpentafluorid gelöst in Schwefeldioxid Tieftemperaturmessungen von Deno ⁴⁵⁾, Rabinovitz ⁴⁸⁾ und Olah ⁴⁹⁾ durchgeführt worden, um vorhandene Carboniumionen zu identifizieren. Olah ⁴⁴⁾ hatte verschieden substituierte Benzylchloride in Antimonpentafluorid-Schwefeldioxidgemisch zu Penzylcarboniumionen bei -80°C umgesetzt. Dabei wurden die Signale der Methylenprotonen im Vergleich zum Benzylchloridderivat um etwa 3 ppm zu tieferem Feld verschoben. Ferner hatte er festgestellt, daß diese Carboniumionen unterhalb von -60°C stabil sind.

Meine Messungen von (9) in Schwefelsäure im NMR-Spektrometer hatten gezeigt, daß sich die Substanz bei der normalen Betriebstemperatur zersetzt und ich das Ausgangsprodukt (9) nicht wieder isolieren konnte. Ich stellte daher eine Farblösung geeigneter Konzentration aus (9) in Fluorsulfonsäure unter Kühlung bei -80°C her. Die langwelligste Absorption im Elektronenspektrum lag bei 488 nm (Schwefelsäure: 482 nm). Dieser Befund steht im Einklang mit Messungen von Olah ⁵⁰⁾, der gefunden hatte, daß die langwelligsten Maxima der Elektronenspektren von Carboniumionen, gemessen in verschiedenen Säuren, Differenzen zeigten.

48) M. Rabinovitz, D. Bruck, Tetrahedron Letters 1972, 1831

49) C.U. Pittman, G.A. Olah, J. Am. chem. Soc. 87, 2998 (1965)

50) G.A. Olah, C.U. Pittman, R.Waach, M. Doran,
J. Am. chem. Soc. 88, 1488 (1966)

Die so erhaltene Farblösung wurde nunmehr bei -60°C , -40°C , -25°C , -5°C und 20°C in einem 100 MHz Kernresonanzspektrometer vermessen. Das Spektrum (Abb. 8) läßt die Bildung des Carboniumions erkennen: Bei $\delta = 8,52$ ppm erscheint ein Singulett, das aufgrund seines Integrals zwei Protonen entspricht. In diesem Bereich hatte auch Olah ⁴⁴⁾ seine aus Benzylchlorid-homologen gebildeten Carboniumionen gefunden.

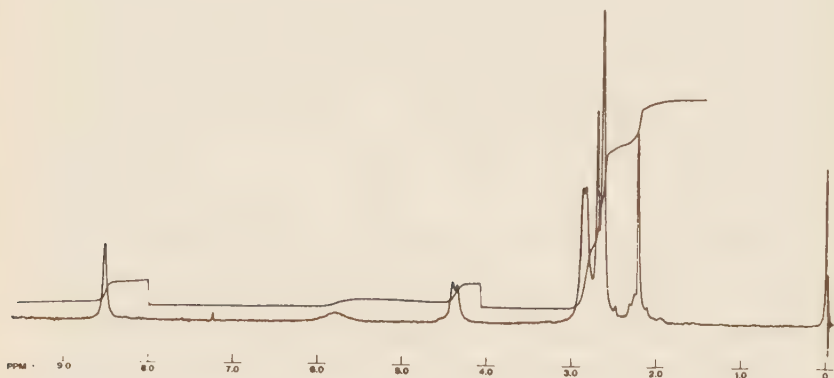


Abb. 8: NMR-Spektrum von (9) in Fluorsulfonsäure bei -60°C
(100 MHz)

Das breite Signal bei $\delta = 5,8$ ppm entspricht dem an das Stickstoffatom gebundenen Proton, während das bei $\delta = 4,37$ ppm auftretende Dublett der dem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppe zuzuordnen ist. Die Signale der Methylprotonen am Stickstoffatom erscheinen, durch den Elektronenzug des protonierten Stickstoffs zu tieferem Feld verschoben, bei $\delta = 2,83$ ppm als Dublett. Die Protonen der aromatischen Methylgruppen erscheinen bei $\delta = 2,67$; $2,63$ und $2,21$ ppm

jeweils als Singulett. Ihre genaue Zuordnung ist nicht möglich. Diese Signalzuordnung wird durch den Vergleich mit dem NMR-Spektrum von (6) in konzentrierter Schwefelsäure noch erhärtet:

Das aromatische Proton erscheint bei $\delta = 7,06$ ppm (s), bei etwa 6 ppm ist eine breite Bande zu verzeichnen, die einem Proton entspricht und dem N-H - Proton zugeordnet werden kann. Bei $\delta = 4,48$ ppm tritt als Dublett die Methylengruppe auf. Die Methylgruppen am Stickstoff erscheinen als Dublett bei $\delta = 2,99$ ppm und die aromatischen Methylprotonen bei $\delta = 2,28$ ppm (s).

Da die chemische Verschiebung der Methylenprotonen am Stickstoffatom des Ausgangsprodukts (6) mit der von (9) übereinstimmt, muß die Resonanz bei $\delta = 8,52$ ppm durch die Methylengruppe in 1-Stellung des Aromaten hervorgerufen worden sein. Der Einfluß der Säuren auf die chemische Verschiebung der Protonen zu tieferem Feld im Vergleich zu der in deuteriertem Chloroform beträgt bis zu einem ppm, nur die Methylenprotonen in 1-Stellung werden um 3,7 ppm verschoben. Diese extreme Differenz ist nur durch die Bildung des Carboniumions (10) erklärbar. Denn wäre der Sauerstoff an das Kohlenstoffatom C1 gebunden, so dürften die Methylenprotonen keine so starke Verschiebung zu tieferem Feld zeigen, weil nach Protonierung des Stickstoffatoms die benachbarte Methylengruppe nur um ein ppm verschoben wird.

Aus dem Vergleich der Integrale der beiden Methylengruppen in (10), gemessen bei den verschiedenen Temperaturen, ist zu

ersehen, daß sich etwa bei -25°C das Carboniumion zu zersetzen beginnt (Tabelle 2). Aus diesem Grunde ist nach der Erstellung des Elektronenspektrums der Farblösung (10) die Berechnung von ϵ bei Zimmertemperaturmessungen nicht möglich.

Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Intensitätsverhältnisse der Integrale der		
	CH_2^+ -Gruppe		$\text{CH}_2\text{-N}$ -Gruppe
- 60	2	:	2
- 40	2	:	2
- 25	1,9	:	2
- 5	1,7	:	2
+ 20	1,6	:	2

Tabelle 2: Verhältnis der Integrale der Methylen-
gruppen in (10) in Abhängigkeit von der
Temperatur

Die Messung des Elektronenspektrums von (10) bei Zimmertemperatur ergab ebenfalls deutlich, daß das Carboniumion der Zersetzung unterlegen ist. Olah⁴⁴⁾ hatte bei seinen Carboniumionen ϵ -Werte, gemessen bei -50°C , von 10^2 - 10^4 gefunden, während die von (10) bei etwa 10^2 lagen und sich ständig veränderten. Sie stiegen von $2,2 \cdot 10^2$ nach 2,5 Stunden Reaktionszeit auf $9,3 \cdot 10^2$ nach 361 Stunden, um dann wieder abzufallen.

Bei diesen zeitabhängigen Messungen trat nach 51 Stunden ein weiteres Maximum bei 510 nm auf, das 192 Stunden bei Zimmer-

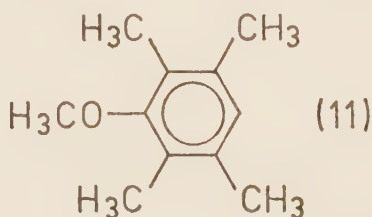
temperatur hielt und wieder verschwand. Dieses Maximum konnte ich bei der Reaktion von (6) mit Marquis Reagenz nicht beobachten. Die daraufhin in Fluorsulfonsäure durchgeführten Messungen hingegen zeigten dieses Maximum auch nach 72 Stunden Reaktionszeit nicht. Eine möglich Deutung dieses Phänomens wäre die Tatsache der Zersetzung des Carboniumions, wobei nur in konzentrierter Schwefelsäure Sekundärreaktion zu einem wenig haltbaren Farbprodukt mit diesem Maximum auftritt, während diese bei Zusatz von Formaldehyd bzw. in Fluorsulfonsäure unmöglich ist.

5. 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol

5.1. Reaktion von 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol mit Marquis Reagenz

Neben Arzneistoffen, die den in 3.1. angegebenen Kriterien entsprachen, wurden auch Phenolderivate ⁷⁾, ⁸⁾ durch die Farbreaktion nach Marquis identifiziert. Daher sollte zur Erhärtung des in 4. gefundenen Ergebnisses ein fünffach substituierter Methylphenyläther das (9) entsprechende Reaktionsprodukt liefern.

Bei der Messung des Elektronenspektrums von (9) in konzentrierter Schwefelsäure war ein zusätzliches Maximum bei 510 nm aufgetreten, das nicht erklärt werden konnte. Auch zur Beseitigung dieser Unsicherheit wurde 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) mit Marquis Reagenz umgesetzt, um Reaktionsfolgeprodukte zu isolieren.



1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) wurde nach Ullmann⁵¹⁾ aus 2,3,5,6-Tetramethylphenol hergestellt.

⁵¹⁾ F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. 327, 114 (1903)

Aus der Reaktion von (11) mit Marquis Reagenz resultierte eine orangefarbene Lösung mit dem langwelligsten Maximum bei 430 nm. Bei der Messung des Elektronenspektrums von (11) in konzentrierter Schwefelsäure war in diesem Bereich kein Maximum festzustellen.

Die farbige Lösung wurde auf Eis gegeben und das ausgefallene Produkt abgetrennt. Nach der Neutralisation mit Natriumkarbonat isolierte ich eine weiße Substanz mit dem Schmelzpunkt von 104°C .

Das NMR-Spektrum (CDCl_3 : Abb. 9) zeigt zum Unterschied zu dem des Ausgangsprodukts (11) keine aromatische Protonenresonanz bei $\delta = 6,7$ ppm . Die Methylprotonenresonanz wird, offensichtlich durch den in 4-Stellung hinzugetretenen Substituenten beeinflusst, durch zwei Singulets bei $\delta = 2,20$ und 2,30 ppm wiedergegeben. Neben der bei $\delta = 5,67$ ppm (s) gefundenen Pro-

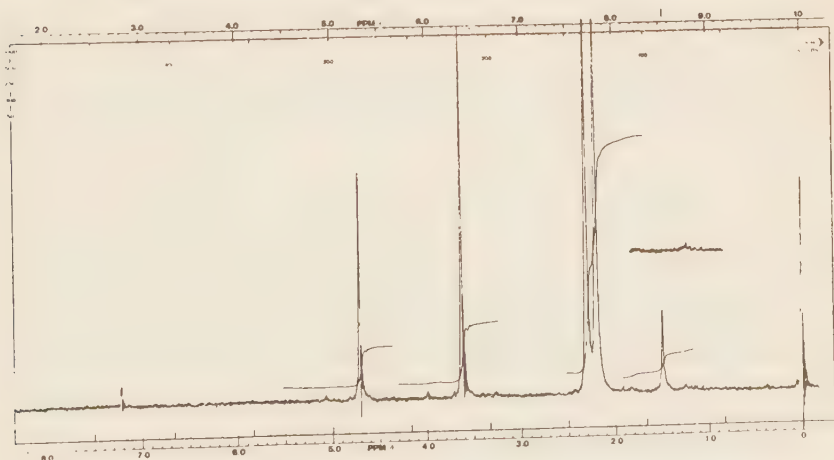


Abb. 9: NMR-Spektrum von (12) in CDCl_3

tonen der Methoxygruppe tritt zusätzlich je ein Singulett bei $\delta = 4,72$ ppm und bei $\delta = 1,5$ ppm auf. Das erste Signal entspricht zwei Protonen das zweite einem Proton. Das Signal bei $\delta = 1,5$ ppm konnte nach dem Zusatz von deuteriertem Wasser gelöscht werden.

Diese Angaben deuten darauf, daß auch hier eine Hydroxymethylgruppe in 4-Stellung eingefügt worden ist.

Im IR-Spektrum (CHCl_3 : Abb. 10) sind wie bei (9) Absorptionsbanden bei 3600 cm^{-1} und 3440 cm^{-1} zu finden (freie und gebundene OH-Schwingung) .

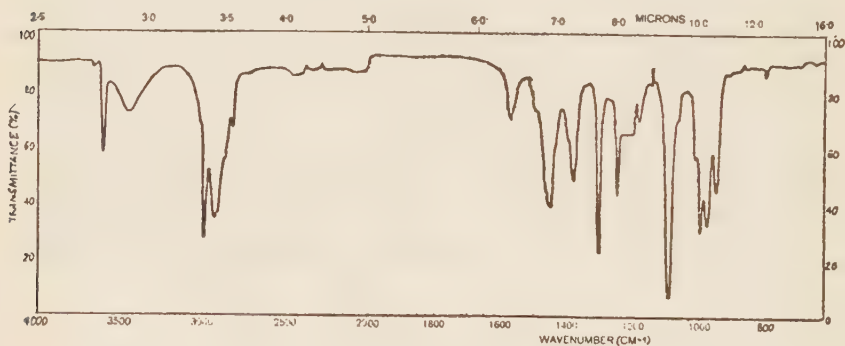


Abb. 10: IR-Spektrum von (12) in CHCl_3

Das Massenspektrum (Abb. 11) gibt den endgültigen Beweis, daß es sich bei dem isolierten Produkt um 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (12) handelt. Bei der Massenzahl 194 m/e wird das Molekülion registriert. Die Erklärung für den massenspektrometrischen Abbau wird durch die Registrierung von drei metastabilen Peaks erleichtert (Tabelle 3) .

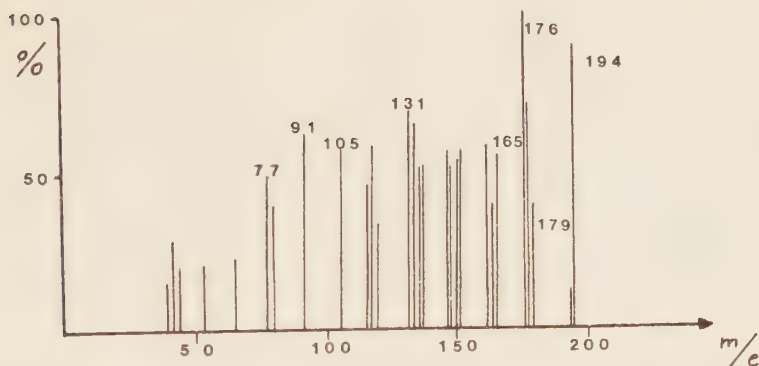


Abb. 11: Massenspektrum von (12)

m^*	m_1	m_2	$m_1 - m_2$
160 m/e	194 m/e	176 m/e	18 m/e
121,5 m/e	176 m/e	146 m/e	30 m/e
117,5 m/e	146 m/e	131 m/e	15 m/e

Tabelle 3 : Metastabile Peaks im Massenspektrum von (12)

Beim ersten Schritt wird, wie von Aczel⁵²⁾ für orthomethyl-substituierte Benzylalkoholderivate beschrieben, Wasser abgespalten (176 m/e). In der nächsten Reaktion wird Formaldehyd eliminiert⁵³⁾ (146 m/e). Aus diesem Bruchstück wird ein Methylradikal abgespalten (131 m/e) (Abb. 12).

52) T. Aczel, H.E. Lumpkin, *Analytic. Chem.* **32**, 1819 (1960)

53) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams: *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden Day, San Francisco 1967, S. 444

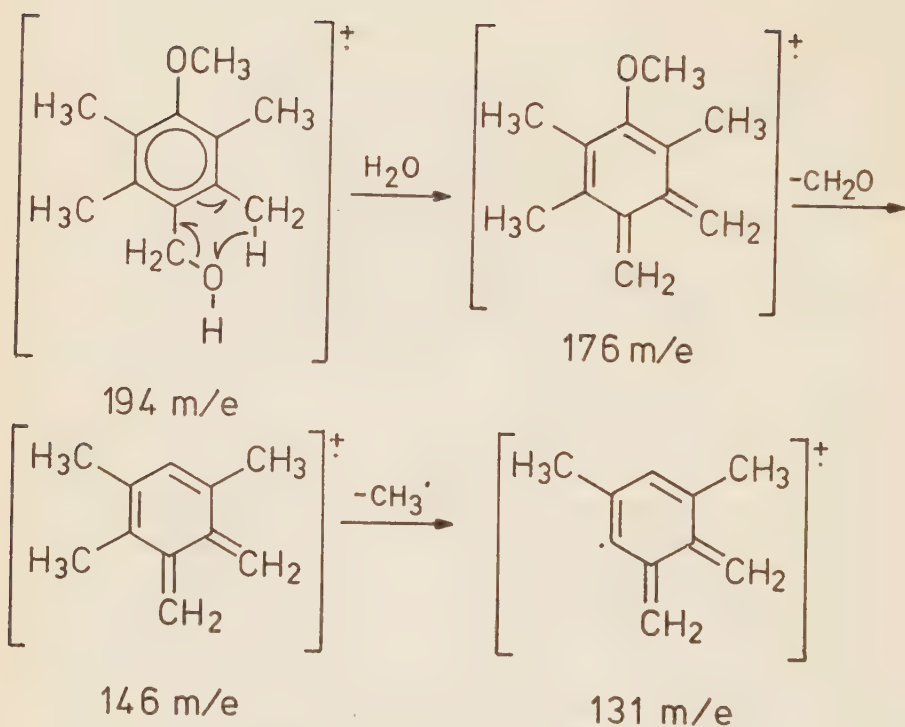


Abb. 12: Massenspektrometrischer Abbau von (12)

Ein anderer Abbauweg ist durch die Massenzahlen 177 m/e und 147 m/e angezeigt. Die von Meyerson ⁵⁴⁾ beschriebene Hydroxy-radikalabspaltung aus Benzylalkohol tritt hier ebenfalls auf. Es resultiert das Bruchstück mit der Massenzahl 177 m/e. Nach der Eliminierung von Formaldehyd stabilisiert sich das gebildete Kation zum Tetramethyltropyliumion der Massenzahl 147 m/e (Abb. 13) .

⁵⁴⁾ S. Meyerson, P.N. Rylander, E.L. Eliel, J.D. McCollum, J. Am. chem. Soc. 81, 2606 (1959)

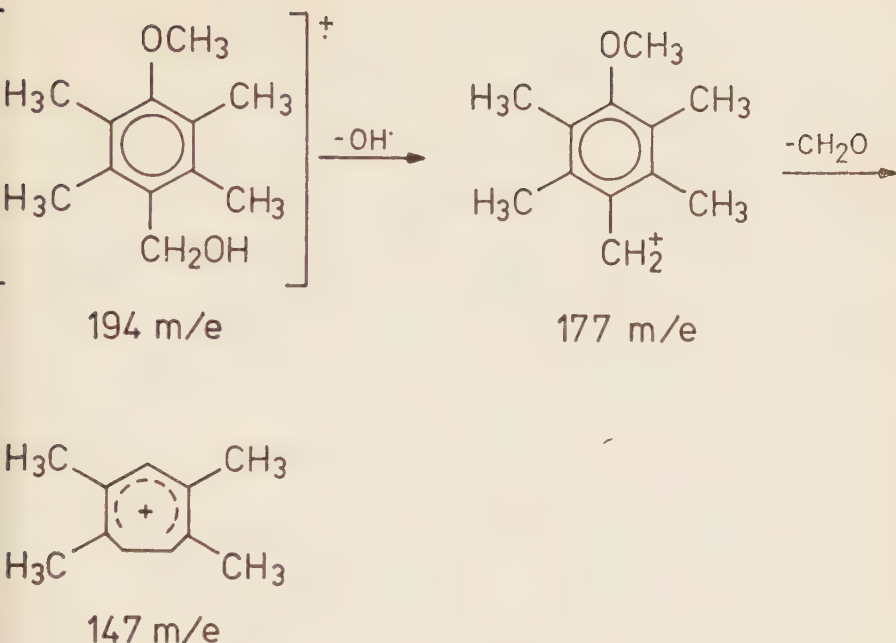


Abb. 13: Massenspektrometrischer Abbau von (12)

Einen ähnlichen Abbauweg hatte Tait ⁵⁵⁾ bei der Untersuchung von p-Methoxybenzylchlorid gefunden. Nach der Abspaltung des Chlorradikals wird durch Eliminierung von Formaldehyd das Tropyliumkation gebildet.

Im dritten Formulierungsweg bildet sich durch Abspaltung eines Wasserstoffradikals aus (12) das Hydroxytropyliumderivat mit der Massenzahl 193 m/e . Durch Eliminierung von Kohlenmonoxid entsteht das substituierte Phenoniumion (165 m/e), das sich unter Abspaltung von Wasserstoff zum entsprechenden Phenylkation (163 m/e) stabilisiert ⁵⁶⁾ . In einem weiteren Schritt

55) J.M.S. Tait, T.W. Shannon, A.G. Harrison,
J. Am. chem. Soc. 84, 4 (1962)

56) J.S. Shannon, Austral. J. Chem. 15, 265 (1962)

kann durch Verlust von Formaldehyd das Bruchstück der Massenzahl 133 m/e formuliert werden (Abb. 14) .

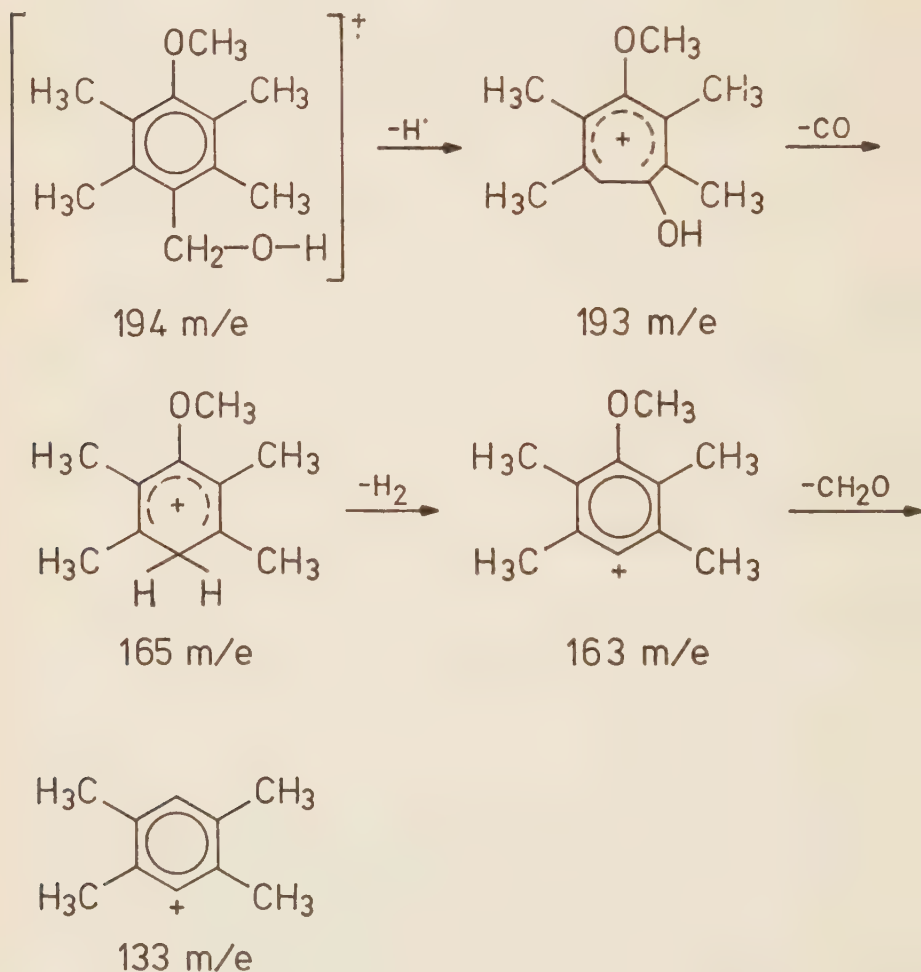


Abb. 14: Massenspektrometrischer Abbau von (12)

Der vierte Abbauweg ist typisch für methylsubstituierte Anisole 57). Nach der Abspaltung eines Methylradikals aus dem Molekülion stabilisiert sich das resultierende Kation durch eine Hydridwanderung zum entsprechenden Hydroxytropyliumion (179 m/e). Anschließend wird Kohlenmonoxid eliminiert (151 m/e). Aus dem gebildeten Phenoniumion entsteht durch den Verlust eines Wasserstoffradikals das Bruchstück der Massenzahl 150 m/e (Abb. 15).

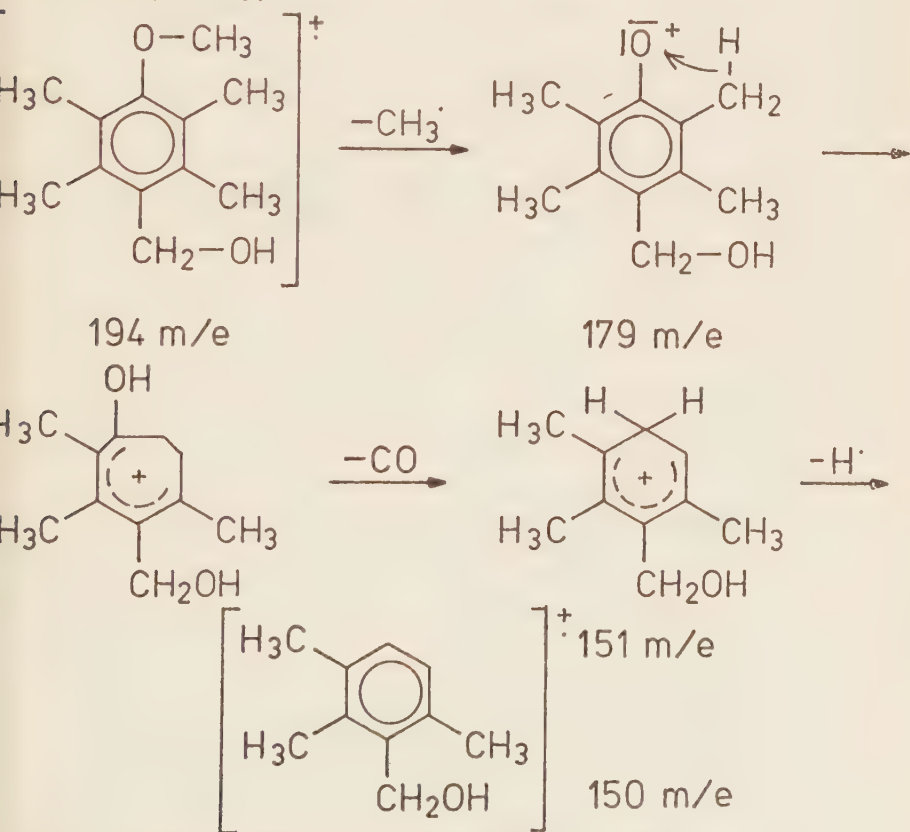
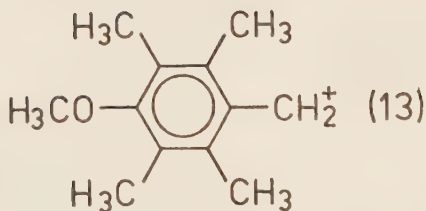
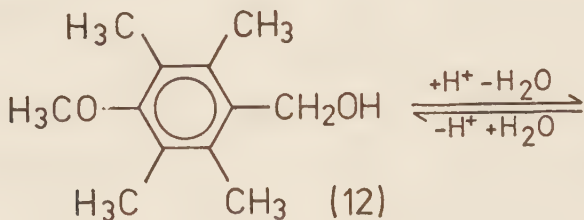


Abb. 15: Massenspektrometrischer Abbau von (12)

57) Z. Pelah, J.M. Wilson, M. Ottashi, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, Tetrahedron 19, 2233 (1963)

5.2. Nachweis des Carboniumions

Nachdem das isolierte Produkt als 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (12) erkannt worden war, sollte wie bei (9) mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie bewiesen werden, daß sich bei der Reaktion von (11) mit Marquis Reagenz das Benzylkationenderivat (13) bildet. Die Messung des Elektronenspektrums von (12) in Fluorsulfonsäure ergab dasselbe langwelligste Maximum bei 430 nm wie in konzentrierter Schwefelsäure.



Das NMR-Spektrum (Abb. 16) der bei -80°C hergestellten Farblösung aus (12) mit Fluorsulfonsäure zeigt folgende Resonanzen:

Bei $\delta = 7,35$ ppm (s) erscheint das Signal für zwei Protonen, das aufgrund seiner starken Verschiebung zu tieferem Feld

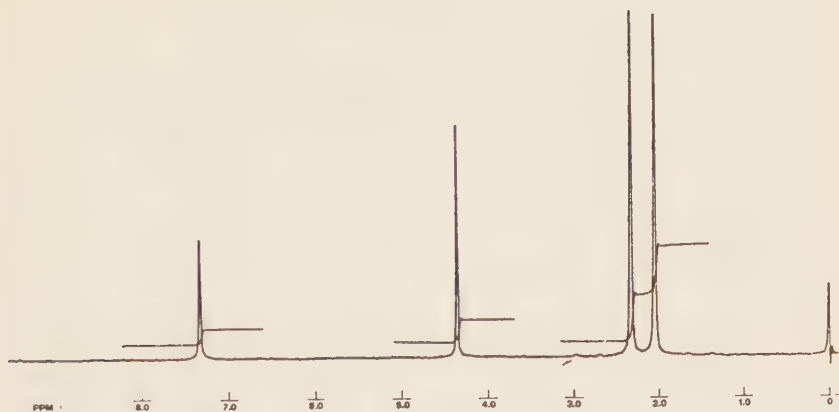


Abb. 16: NMR-Spektrum von (12) in Fluorsulfonsäure (100 MHz)

wieder dem Methylenkation zugeordnet werden kann. Das Singulett bei $\delta = 4,38$ ppm entspricht den drei Protonen der Methoxygruppe, während die aromatischen Methylgruppen durch die beiden Signale bei $\delta = 2,35$ ppm (s) und $\delta = 2,08$ ppm (s) wiedergegeben werden. Olah⁴⁴⁾ hatte bei seinen Untersuchungen über das entsprechende Benzylchloridderivat die Resonanzen der Protonen, gemessen in Fluorsulfonsäure-Antimonpentafluorid-Schwefeldioxidgemisch bei tieferem Feld gefunden. Diese Differenz der chemischen Verschiebungen ist offensichtlich auf die verwendeten Säuren zurückzuführen. Meine Messungen von (12) in konzentrierter Schwefelsäure und Chlorsulfonsäure verglichen mit den Werten in Fluorsulfonsäure ergaben nämlich ebenfalls Differenzen der chemischen Verschiebungen. Dies ist aus Tabelle 4 ersichtlich.

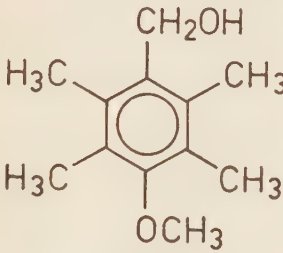
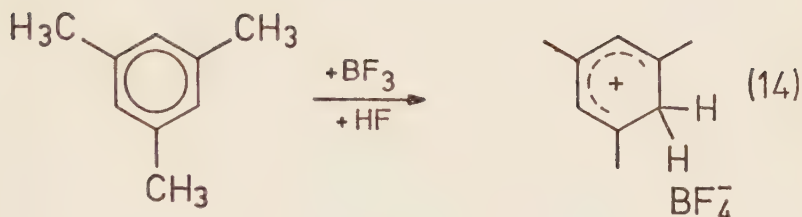
Substanz	Lösungs- mittel	-CH ₂ -	O-CH ₃	C-CH ₃	-OH
 (12)	CDCl ₃	4,72	3,63	2,30/ 2,20	1,5
	H ₂ SO ₄	7,55	4,61	2,53/ 2,25	-
	FSO ₃ H	7,35	4,38	2,35/ 2,08	-
	ClSO ₃ H	7,76	4,68	2,66/ 2,38	-

Tabelle 4: Die chemischen Verschiebungen von (12) in der Abhängigkeit des Lösungsmittels

Ein Vergleich dieser chemischen Verschiebungen mit denen des Ausgangsprodukts (11) in den oben verwendeten Lösungsmitteln ist nicht möglich, da sich anscheinend schon in diesen Medien die entsprechende Benzenoniumverbindung oder deren Übergangsstadien bilden. Olah ⁵⁸⁾ hatte substituierte Aromaten mit einem Fluorwasserstoff-Bortrifluoridgemisch behandelt und dabei die entsprechende Benzenoniumverbindung (14) kernresonanzspektroskopisch identifiziert. Bei der hier untersuchten Verbindung (11) wird die paraständige Methoxygruppe eine solche Reaktion begünstigen.

Die zur Kernresonanzmessung verwendete Farblösung wurde auf Eis gegeben und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Beim Vergleich des IR-Spektrums (CHCl₃) mit dem des eingesetzten

⁵⁸⁾ G.A. Olah, S.J. Kuhn, J. Am. chem. Soc. 80, 6535 (1958)



Alkohols (12) zeigte sich ihre Identität.

Aufgrund dieser Untersuchungen ist der Schluß zulässig, daß auch hier aus dem Alkohol (12) in starken, wasserentziehenden Säuren das Kation (13) gebildet wird. Der Alkohol kann in reversibler Reaktion zurückgewonnen werden.

Bei den bisherigen Reaktionen wurde die farbige Lösung auf Eis gegeben und ich erhielt den entsprechenden Alkohol. Wenn aber stattdessen Methylalkohol genommen würde, so müßte, handelt es sich um ein Carboniumion, der Methyläther gewonnen werden, sofern unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Ätherbildung auszuschließen wäre. Dies würde einen weiteren nun auch chemischen Beweis für das Vorliegen eines Carboniumions liefern.

Daher setzte ich den Alkohol (12) in konzentrierter Schwefelsäure um und gab die farbige Lösung bei -40°C in wasserfreies Methanol. Nach dem Neutralisieren mit Natriumbikarbonat isolierte ich eine weiße Substanz mit dem Schmelzpunkt $F = 74^\circ\text{C}$.

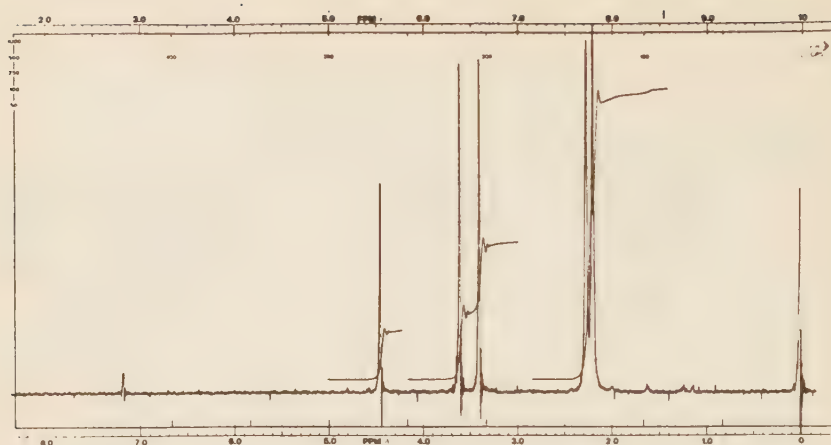


Abb. 17: NMR-Spektrum von (15) in CDCl_3

Ihr NMR-Spektrum (CDCl_3 ; Abb. 17) zeigt drei Unterschiede zu dem von (12) : Das mit deuteriertem Wasser löschrbare Signal bei $\delta = 1,5$ ppm fehlt. Die Protonen der Methylengruppe erscheinen um 0,25 ppm geringfügig zu höherem Feld verschoben. Dies läßt auf einen hinzugekommenen schwachen Elektronendonator schließen. Außerdem ist ein zusätzliches Signal bei $\delta = 3,44$ ppm (s) zu finden, das dem Integral nach drei Protonen entspricht. In diesem Bereich sind Protonen aliphatischer Methoxygruppen zu finden.

Das IR-Spektrum (CHCl_3 ; Abb. 18) zeigt keine OH-Valenzschwingung. Die Absorptionsbanden bei 1250 cm^{-1} und 1095 cm^{-1} sind für Streckschwingungen in aromatischen Äthern typisch ⁵⁹⁾. Sie sind daher sowohl im IR-Spektrum von (12) als auch bei der vorliegenden Verbindung zu finden. Zusätzlich tritt bei dieser Verbindung bei 1065 cm^{-1} eine Absorptionsbande auf,

59) H. Tschamler, R. Leutner, Mh. Chem. 83, 1502 (1952)

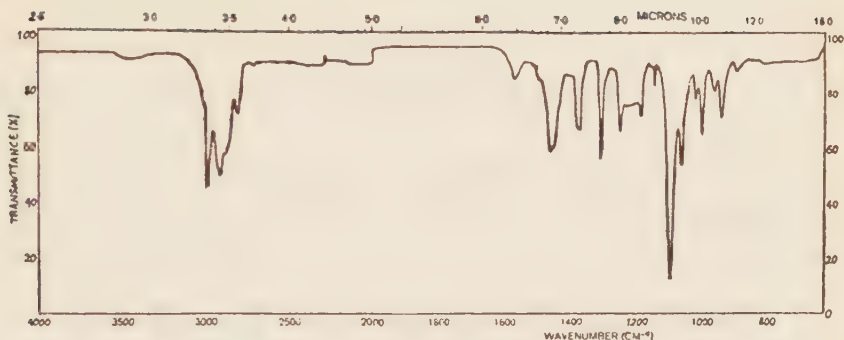


Abb. 18: IR-Spektrum von (15) in CHCl_3

die auf das Vorhandensein einer zweiten, und zwar aliphatischen Ätherfunktion schließen läßt ⁶⁰⁾.

Das Massenspektrum (Abb. 19) registriert bei der Massenzahl 208 m/e das Moleküllion.

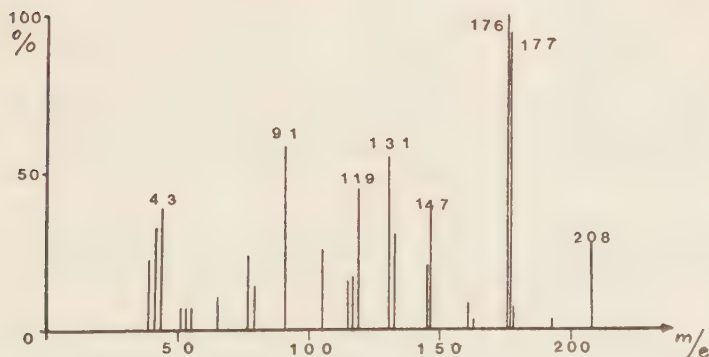
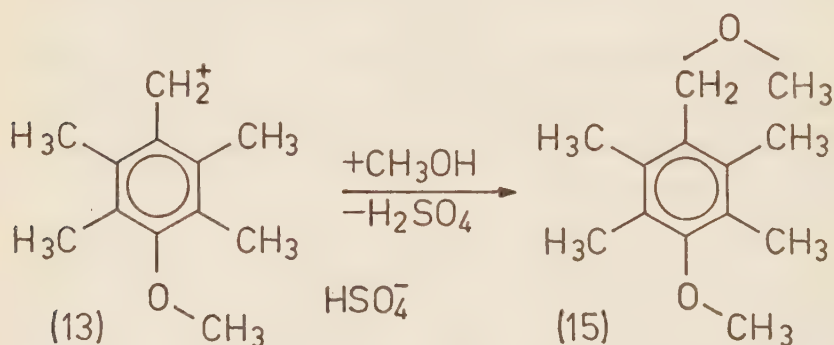


Abb. 19: Massenspektrum von (15)

⁶⁰⁾ W. Simon, T. Clerc: Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1967, S. 12

Durch diese Daten ist bewiesen, daß bei der Reaktion von (12) in konzentrierter Schwefelsäure mit Methanol der 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethyläther (15) entstanden ist.

Der Reaktionsweg läßt sich über ein intermediär entstandenes Carboniumion (13) erklären, das nach Zugabe von Methanol zum Methyläther (15) reagiert. Bei dieser Reaktion lag die Temperatur bei -40°C . Es ist daher die übliche säurekatalysierte Bildung von Äthern ⁶¹⁾ insbesondere eines gemischten Äthers auszuschließen.



Beim Vermessen des Elektronenspektrums von (15) in konzentrierter Schwefelsäure lag das langwelligste Maximum bei 429 nm.

Die Bildung der Carboniumionen aus den isolierten Alkoholen war durch die Wasserabspaltung in saurem Medium erklärt worden. Die Resonanz der Protonen des Wassers konnte im Kernresonanzspektrum nicht beobachtet werden, da das Wasser mit

61) Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Bd. IV, 2 S. 13

der Fluorsulfonsäure zu Fluorwasserstoff und Schwefelsäure reagierte. Außerdem fallen Signale von Hydroxyprotonen in aciden Medien durch den raschen Austausch mit den Protonen der Säure mit dem Säuresignal zusammen ⁶²⁾ .

Aus 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethyläther (15) muß unter gleichen Bedingungen dementsprechend Methanol abgespalten werden. Die übrigen Protonen sollten mit derselben chemischen Verschiebung auftreten. Das NMR-Spektrum (Abb. 20) von (15) in Fluorsulfonsäure bestätigt diese Vermutung. Die Resonanzen treten mit derselben chemischen Verschiebung wie die

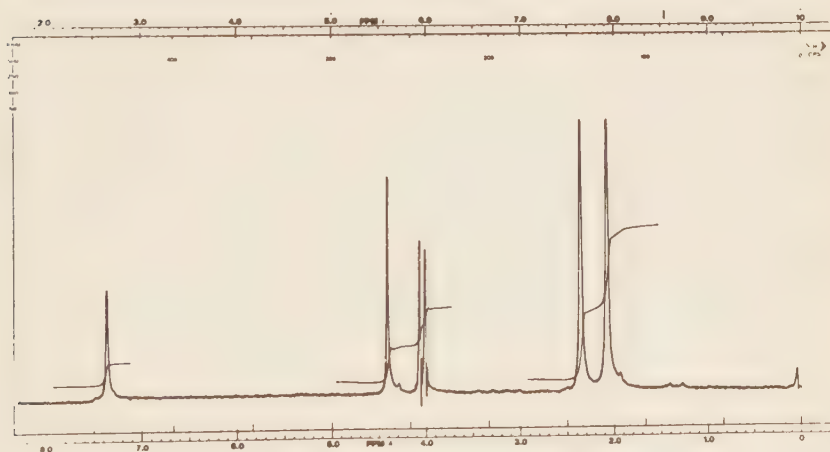


Abb. 20: NMR-Spektrum von (15) in Fluorsulfonsäure bei -35°C

des Alkohols (12) in Fluorsulfonsäure auf. Zusätzlich treten bei $\delta = 4,03$ und $4,0$ ppm zwei Signale auf. Aufgrund des Inte-

62) loc. cit. 37), S. 117, 333

grals entsprechen sie drei Protonen. Offensichtlich ist nach der Protonierung des Sauerstoffatoms in 1-Stellung unter Bildung des Carboniumions (13) Methylalkohol abgespalten worden. Dieser liegt in diesem Medium im Gleichgewicht mit dem daraus gebildeten Dimethyläther. Dies ist aus den Spektren von Methanol bzw. Dimethyläther, gemessen bei -20°C in Fluorsulfonsäure, zu entnehmen. In beiden Spektren werden bei

$\delta = 4,03$ und $4,0$ ppm zwei Signale beobachtet. Wird der Dimethyläther in Fluorsulfonsäure bei -37°C aufgenommen, so ist nur ein Singulett bei $\delta = 4,0$ ppm festzustellen. Eine Protonierung des Methanols, die Olah ⁶³⁾ bei der Aufnahme in Fluorsulfonsäure-Antimonpentafluorid-Schwefeldioxidgemisch beobachtet hatte, tritt unter diesen Bedingungen nicht auf. Durch das Tieftemperaturspektrum von (15) ist ein weiterer Beweis für das Vorliegen eines Carboniumions gegeben. Würde Methanol nicht abgespalten werden, so müßte nämlich die Methylengruppe auch als Dublett auftreten. Sie ist aber bei $\delta = 7,37$ ppm als Singulett zu finden

63) G.A. Olah, J. Sommer, E. Nammanworth,
J. Am. chem. Soc. 89, 3567 (1967)

5.3. Isolierung und Charakterisierung von 4,4'-Dimethoxy- 2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethyldibenzyläther

Nach der Reaktion von 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) mit Marquis Reagenz wurde die farbige Lösung auf Eis gegeben, und das ausgefallene Produkt abgetrennt. Sein Dünnschichtchromatogramm ergab neben der Fluoreszenzlöschung durch den Alkohol (12) eine weitere Substanz, die mit konzentrierter Schwefelsäure eine Rotorangefärbung zeigte. Das Gemisch wurde daher durch präparative Schichtchromatographie aufgearbeitet. Ich isolierte weiße Kristalle mit dem Schmelzpunkt $F = 139^{\circ}\text{C}$, die, in konzentrierte Schwefelsäure gegeben, im Elektronenspektrum bei 430 nm ein Maximum aufwiesen. Das NMR-Spektrum (CDCl_3 : Abb. 21) zeigte im Unterschied zu dem des Alkohols (12) keine Resonanz bei $\delta = 1,5$ ppm. Das Signal der Methylen-Gruppe war zu höherem Feld verschoben ($\delta = 4,64$ ppm). Die übrigen Protonen besaßen dieselbe chemische Verschiebung.

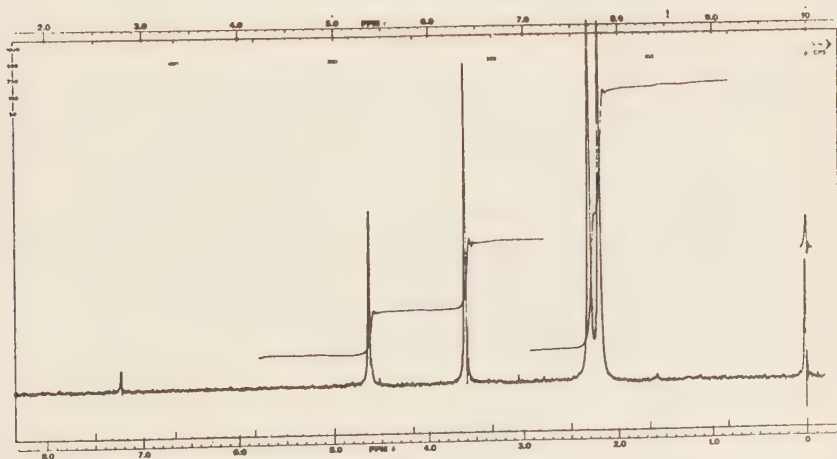


Abb. 21: NMR-Spektrum von (16) in CDCl_3)

Im IR-Spektrum (CHCl_3 : Abb. 22) ist keine OH-Absorption festzustellen. Nur die schon beim Alkohol (12) aufgetretenen Ätherbanden bei 1250 cm^{-1} und 1095 cm^{-1} sind wieder zu finden.

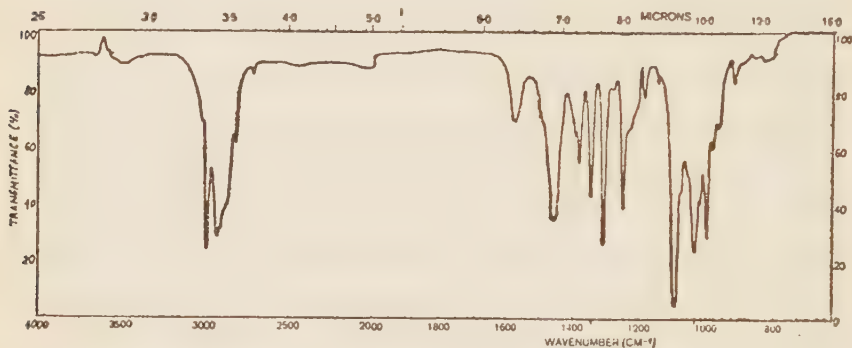


Abb. 22: IR-Spektrum von (16) in CHCl_3

Im Massenspektrum (Abb. 23) wird bei 370 m/e das Molekülion registriert. Das Bruchstück mit der größten Intensität besitzt die Massenzahl 177 m/e. Dieses war schon beim Abbau des Alkohols (12) als substituiertes Tropyliumion aufgetreten, weshalb die Annahme naheliegt, daß es auch hier gebildet worden ist.

Aus den gegebenen Daten wurde das isolierte Produkt als 4,4'-Dimethoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethyldibenzyläther (16) identifiziert. Das Bruchstück der Massenzahl 177 m/e ist durch Alkylspaltung entstanden (Abb. 24).

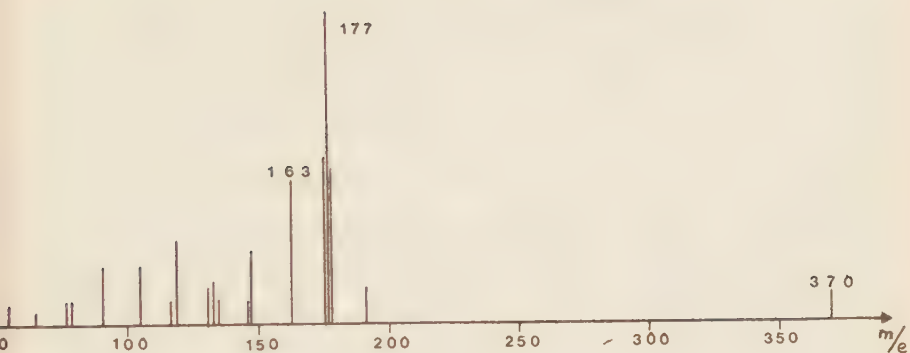


Abb. 23: Massenspektrum von (16)

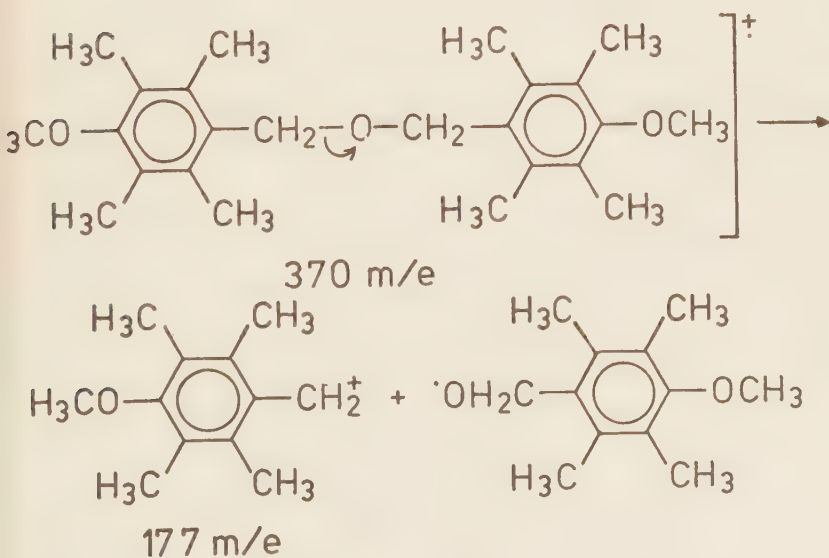
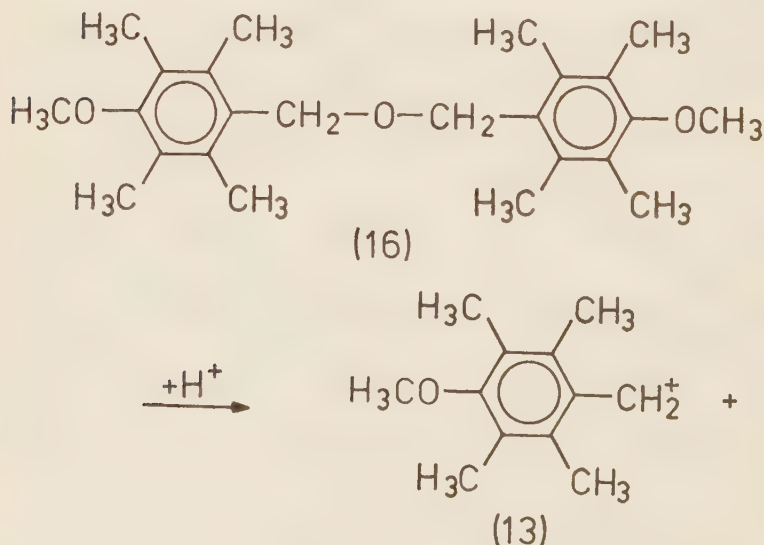
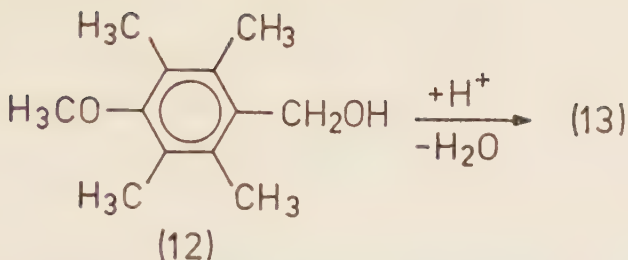


Abb. 24: Massenspektrometrischer Abbau von (16)

5.4. Nachweis des Carboniumions

Da sich (16) mit konzentrierter Schwefelsäure auch orange färbte und dasselbe langwelligste Maximum bei 430 nm besaß, liegt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei auch um ein Carboniumion handelt. Ist dies aber der Fall, so müßte sein NMR-Spektrum mit dem von (12) (Abb. 16) identisch sein. Bei der Vermessung des Spektrums bestätigte sich diese Vermutung. Die Resonanzen besaßen dieselben chemischen Verschiebungen. Der Reaktionsablauf läßt sich so erklären, daß nach Protonierung des Äthersauerstoffs in 1-Stellung unter Abspaltung des Carboniumions (13) der Alkohol (12) gebildet wird, der durch Protonierung und anschließende Wasserabspaltung in das Carboniumion (13) umgewandelt wird.





Da bei der Messung des Elektronenspektrums sowohl von (12) als auch von (16) in konzentrierter Schwefelsäure kein weiteres Maximum im sichtbaren Bereich auftrat, wie ich dies bei (9) gefunden hatte, wurde durch Tieftemperaturmessung ϵ bestimmt. Dazu stellte ich eine Lösung aus $3,45 \cdot 10^{-4}$ Mol/l (12) und $1,7 \cdot 10^{-4}$ Mol/l (16) jeweils entsprechend einer $3,39 \cdot 10^{-4}$ molaren Carboniumionenkonzentration in konzentrierter Schwefelsäure bei -30°C her und ermittelte $\epsilon = 1,5 \cdot 10^3$ bei 430 nm nach dreistündiger Reaktion. Eine aus (11) und Marquis Reagenz ebenfalls bei -30°C hergestellte Lösung - (11) war auf die gleiche Carboniumionenkonzentration berechnet - zeigte nur 70 % der theoretischen Carboniumionenkonzentration. Dies läßt vermuten, daß entweder bei dieser Temperatur die Umsetzung nicht quantitativ erfolgt, oder es treten bereits Sekundärreaktionen zu nicht farbigen Produkten wie etwa den entsprechenden Diphenylmethanderivaten ein.

Weil die Lage der Protonenresonanz des Carboniumions (13) aus dem Alkohol (12) und dem Dibenzyläther (16) ermittelt war und bei der Tieftemperaturmessung des Elektronenspektrums eine relativ hohe Carboniumionenkonzentration bestimmt worden war,

wurde der Versuch unternommen, das Carboniumion (13) direkt in der Reaktionslösung aus (11) mit Marquis Reagenz nachzuweisen. Die Protonen der bei -30°C hergestellten Farblösung zeigen dieselben chemischen Verschiebungen, die ich schon bei der aus dem Alkohol (12) mit konzentrierter Schwefelsäure hergestellten Farblösung ermittelt hatte (s. Tabelle 4 S. 46) . Aus den Integralen ist zu entnehmen, daß die Reaktion, wie aufgrund der Tieftemperaturmessung des Elektronenspektrums zu erwarten ist, nicht quantitativ erfolgt. Zusätzlich tritt bei $\delta = 4,2$ ppm ein Signal auf, daß nicht gedeutet werden kann. Es könnte sich dabei um die Resonanz von Protonen aus weiteren Reaktionsprodukten des Aromaten mit Marquis Reagenz handeln, weil die Kernresonanzmessung von Marquis Reagenz allein keine Übereinstimmung der gefundenen Resonanzlage ergibt.

Damit ist das aus dem Alkohol (12) mit konzentrierter Schwefelsäure gebildete Carboniumion (13) mit einer Resonanz bei

$\delta = 7,55$ ppm auch direkt in der Reaktionslösung aus (11) mit Marquis Reagenz nachgewiesen.

Der Versuch, das Carboniumion in der Farblösung aus Pethidin (3) mit Marquis Reagenz durch Kernresonanzmessung nachzuweisen, mißlang. Dies ist dadurch erklärbar, daß eine bei -30°C hergestellte Farblösung zu hochmolekularen Reaktionsprodukten führt, wodurch die Carboniumionenkonzentration zu gering wird, und nicht mehr erfaßt werden kann.

Da sich auch aus dem Dibenzyläther (16) in konzentrierter Schwefelsäure das Carboniumion (13) bildet, muß er, mit Methanol zur Reaktion gebracht, den Benzylmethyläther (15) ergeben. Ich setzte die bei -40°C hergestellte Farblösung aus (16)

in konzentrierter Schwefelsäure mit absolutem Methanol um. Nach der Neutralisation mit Natriumbikarbonat erhielt ich weiße Kristalle, die in allen ihren Daten mit denen des 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethyläthers(15) übereinstimmten.

Schieser ²⁰⁾ hatte Radikalbildung für die Farbigkeit bei der Marquis Reaktion verantwortlich gemacht. Daher wurden auch mit dem 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) in Marquis Reagenz und den beiden aus der Reaktionslösung isolierten Folgeprodukten (12) und (16) in konzentrierter Schwefelsäure elektronenspinresonanzspektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Bei allen Messungen waren keine Radikale festzustellen.

Da hier die Radikalbildung als Grund für die Farbigkeit auszuschließen war, untersuchte ich auch noch sowohl Morphin (1a) als auch Pethidin (3) auf die von Schieser ²⁰⁾ angegebenen Radikale. Dabei stellte sich heraus, daß bei Pethidin (3) keine Radikale gefunden werden konnten, obwohl eine farbige Lösung vorlag. Zum Vergleich wurde Tetracen in konzentrierte Schwefelsäure gegeben, das nach Carrington ⁶⁴⁾ ein starkes ESR-Signal zeigt. Dieses Signal trat aber schon bei der geringsten Farbigkeit mit hoher Intensität auf. Radikale können schon bei Konzentrationen von ca. 10^{-8} Mol/l durch ESR-Messungen ermittelt werden. Absorptionsmessungen im sichtbaren Bereich werden mit etwa 10^{-4} molaren Lösungen durchgeführt. Wenn also Radikale für die Farbigkeit verantwortlich sind,

64) A. Carrington, F. Dravnieks, M.R.C. Symons,
J. chem. Soc. (London) 1959, 947

hätten sie bei den vermessenen farbigen Lösungen mit großer Intensität auftreten müssen, beim Morphin hingegen waren nur Signale mit sehr geringer Intensität festzustellen.

Schieser ²⁰⁾ hatte im Rahmen seiner Untersuchung auch 2,6-Dimethylphenol mit Marquis Reagenz vermessen und Radikale festgestellt. Dagegen wurde von mir neben 4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) auch 2,3,5,6-Tetramethylphenol auf Radikale bei der Reaktion mit Marquis Reagenz untersucht. Es konnten jedoch keine Radikale gefunden werden.

Ein weiteres Kriterium spricht gegen die Farbigkeit durch Radikale: Ein großer Teil von Radikalen ist sauerstoffempfindlich ⁶⁵⁾, weshalb sich ihre Farbe nach kurzer Zeit der Lufteinwirkung verändert. Die Farblösung des Pethidins (3) war - unter Kühlung - aber mehr als zwei Monate unter Luft-sauerstoffeinfluß haltbar.

Es ist aus diesen Untersuchungen zu schließen, daß Radikale nicht für die Farbigkeit verantwortlich gemacht werden können.

65) C. Walling: Free Radicals in Solution, J. Wiley and Sons Inc. , New York 1957, S. 397 ff

6. Untersuchung des Einflusses von Substituenten auf die Reaktion von Phenolen mit Marquis Reagenz

6.1. ^1H -NMR-Messungen

Von Levine und Mitarbeitern ⁹⁾ war der Einfluß der Substituenten auf das Reaktionsverhalten einiger Aromaten gegen Marquis Reagenz beschrieben worden. Sie zeigten, daß bei größerer Elektronegativität der Substituenten die Farbreaktion mit Formaldehyd-Schwefelsäure ausbleibt.

Zur genaueren Bestimmung der Reaktionsfähigkeit eines Aromaten in Abhängigkeit von seinen Substituenten wurde die Protonenresonanz herangezogen. Da Alkylbenzole und Phenole mit Marquis Reagenz Farblösungen ergaben, wie ich oben zeigte, wurden Aromaten herangezogen, die aufgrund ihrer elektronegativen Substituenten entweder eine gerade noch positive oder bereits negative Reaktion vermuten ließen. Dazu wurden einige Chlorphenole, Nitrophenole und Hydroxybenzonitrile mit Marquis Reagenz umgesetzt. Bei positiver Farbreaktion wurden die langwelligsten Maxima des Elektronenspektrums ermittelt (Tabelle 5). Da teilweise die Phenole selbst schon in konzentrierter Schwefelsäure farbig sind, wurden die Farblösungen mit Marquis Reagenz gegen die Lösung der Phenole in konzentrierter Schwefelsäure vermessen. Dabei ergab sich, daß die Phenole, die mit mehr als zwei Halogenen bzw. mehr als einer Nitrogruppe substituiert waren, keine Farbigkeit zeigten. Eine Nitrilgruppe als Substituent verhindert ebenfalls die Reaktion. Um nun eine genauere Aussage über den Einfluß der Substituenten machen zu können, wurden die Protonenresonanzspektren der Substanzen

gemessen. Von einigen Phenolen konnte in konzentrierter Schwefelsäure kein Spektrum erhalten werden, da ihre Löslichkeit in diesem Medium zu gering war. Es wurden daher zu den möglichen Spektren in Schwefelsäure alle Substanzen in deuteriertem Dimethylsulfoxid vermessen. Dabei stellte sich heraus, daß bei der Beurteilung der Reaktionsfähigkeit der Aromaten von der chemischen Verschiebung der Protonen in konzentrierter Schwefelsäure ausgegangen werden muß. Dies zeigt besonders deutlich das Spektrum von N,N-Dimethylanilin, dessen aromatische Protonen durch die Protonierung des Stickstoffatoms eine starke Tieffeldverschiebung im Vergleich zum Spektrum in deuteriertem Dimethylsulfoxid zeigen (Tabelle 5). Der Vergleich der chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen (Tabelle 5) in DMSO-d₆ mit dem Reaktionsverhalten der Aromaten gegen Marquis Reagenz zeigen, daß die aromatischen Verbindungen, deren Protonenresonanzen unterhalb von 7 ppm liegen, eine genügend große Nucleophilität der Ringkohlenstoffatome besitzen, um elektrophil vom Formaldehyd zur Bildung des farbigen Carboniumions angegriffen zu werden. Eine Ausnahme bilden ausgeprägte Salzbildner wie das vermessene Anilinderivat.

Vergleicht man die Daten der Messungen in konzentrierter Schwefelsäure, so zeigt sich: Die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen, die noch eine Reaktionsfähigkeit anzeigt, liegt bei etwa 7,5 - 7,7 ppm. Treten die Resonanzen unterhalb dieser Werte auf, sind sie also zu höherem Feld verschoben, dies ist gleichbedeutend mit größerer Nucleophilität, so wird die Reaktion mit Marquis Reagenz positiv verlaufen.

Eine Ausnahme ist das 4-Hydroxybenzonitril, dessen chemische

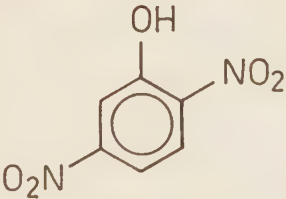
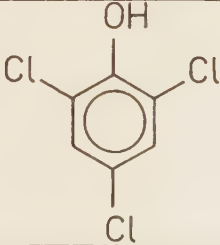
Verschiebung, gemessen in Schwefelsäure, eine positive Reaktion in 2 + 6 - Stellung erwarten lassen würde. Dieser angegebene Wert ist aber aus folgenden Gründen nicht voll verwertbar: Die Substanz, in DMSO- d_6 gemessen, ergibt eindeutig das auch erwartete AA'XX'- System für die aromatischen Protonen. Dagegen waren in dem Spektrum in Schwefelsäure bei der ersten Messung acht Linien zu verzeichnen. Die Resonanzsignale veränderten sich ständig. Dabei ist festzustellen, daß zwei verschachtelte AA'XX'- Systeme vorliegen, wobei das primär vorliegende System mit $\delta = 7,22\text{ppm}$ und $\delta = 7,85\text{ ppm}$ im Laufe von zwei Stunden in ein AA'XX' mit $\delta = 7,36\text{ ppm}$ und $\delta = 8,17\text{ ppm}$ umgewandelt wird. Daß dennoch keine Reaktion zu beobachten ist, bleibt überraschend. Eine Erklärung steht bislang aus.

Aus diesen Messungen ergibt sich, daß die Tetra- und Trichlorphenole, die Dinitrophenole zusammen mit den Hydroxybenzonitrilen keine ausreichende Nucleophilität besitzen, um mit Marquis Reagenz eine Farbreaktion einzugehen. Eine Aussage über den Zusammenhang zwischen chemischer Verschiebung und der Lage der langwelligsten Maxima kann nicht gemacht werden.

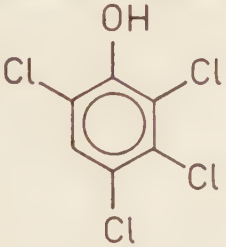
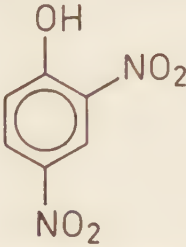
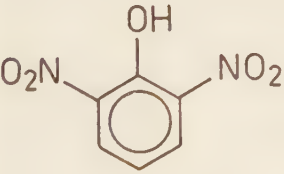
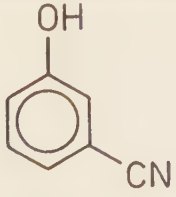
Tabelle 5 : ^1H -NMR-Spektren und Elektronenspektren einiger Phenole.

Bei den NMR-Spektren sind die Resonanzen der aromatischen Protonen der in DMSO-d_6 bzw. in H_2SO_4 gelösten Phenole bei höchstem Feld angegeben.

Die Elektronenspektren wurden von den Lösungen der Phenole in Marquis Reagenz erstellt. Es sind nur die Maxima, die im sichtbaren Bereich liegen, aufgeführt.

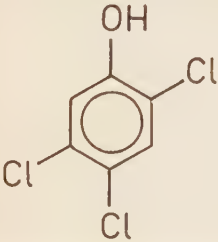
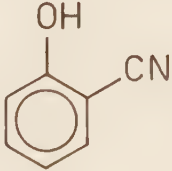
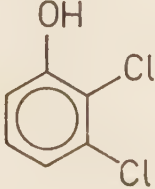
Substanz	δ [ppm] in DMSO-d_6 H_2SO_4 Spektrrentyp	λ [nm]
 66)	7,45 8,34 ABX ABX	---
	7,45 AA' ---	---

Forts. Tabelle 5 :

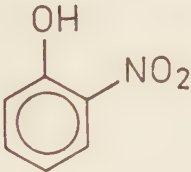
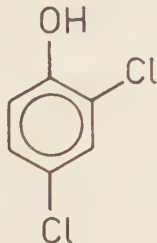
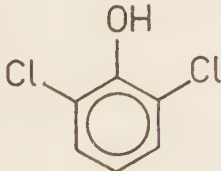
	7,35	---
	7,32 AMX	7,82 AMX ---
	7,18 AA'X	7,62 AA'X ---
	7,1-7,6	---

67) M.R. Crampton, V. Gold, J. chem. Soc. B (London) 1966, 893

Forts. Tabelle 5 :

	7,15 AB	---
	7,1 AA'XX' (7,36) (AA'XX')	---
	7,0-7,8 7,7-8,5	---
	6,9-7,5 ABC 7,3-8,2	542

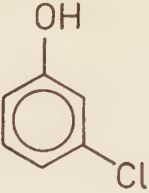
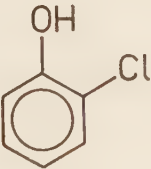
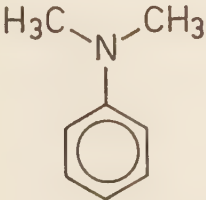
Forts. Tabelle 5 :

 68)	6,8-8,0 7,4-9,1	502,5
 69)	6,93 7,24 AA'XX' AA'XX'	467,5
	6,97 7,4-8,3 ABX	490
	6,87-7,5 7,4-8,1 AA'B	532

68) J.L. Roark, W.B. Smith, J. physic. Chem. 73, 1043 (1969)

69) R.J. Highet, P.F. Highet, J. org. Chemistry 30, 902 (1965)

Forts. Tabelle 5 :

	6,6-7,4 --- ABCD	419/ 549
 69)	6,73 7,1-7,9 AA'XX'	414
 68)	6,6-7,4 7,2-8,1	527
	6,75 7,63 AA'BB'C	---

7. Ergebnis

Bei der Marquis Reaktion eines Aromaten, der unter den Reaktionsbedingungen keine zu stark elektronenziehenden Substituenten enthält, wird der Aromat durch mindestens ein Molekül protonierten Formaldehyds substituiert. Der entstandene Benzylalkohol wird protoniert. Durch die Wirkung der Schwefelsäure wird das Wasser abgespalten und es resultiert ein Carboniumion, dessen Bildung für die Farbigkeit bei der Marquis Reaktion verantwortlich ist. Der Beweis dafür wurde erstens indirekt, und zwar wie folgt, geführt:

Die farblosen Substanzen (6) und (11) werden mit Marquis Reagenz umgesetzt. Die entstehende Farblösung wird auf Eis gegeben, wodurch die Farbe sofort verschwindet. Der erhaltene Äther bzw. die isolierten Alkohole sind farblos. Werden sie in Schwefelsäure gegeben, tritt wieder dieselbe Farbe mit demselben Maximum im Elektronenspektrum auf. Die NMR-Spektren der farbigen Lösungen zeigen nur für die Methylenprotonen in 1-Stellung der Aromaten eine ungewöhnlich große Tieffeldverschiebung, die nur durch eine starke Entschirmung erklärlich ist. Der Lösungsmittelleffekt allein - Wechsel von deuteriertem Chloroform zu konzentrierter Schwefelsäure, der mit einer Farbbildung verbunden ist - reicht als Erklärung nicht aus, wie ich durch Vergleich mit dem Spektrum der Ausgangssubstanz (6) in konzentrierter Schwefelsäure zeigen konnte. Außerdem kann aus der Farblösung in hoher Ausbeute ein gemischter Äther hergestellt werden, wodurch das Carboniumion ebenfalls bewiesen wird.

Ferner wurde der direkte Nachweis des Carboniumions in der aus

(11) mit Marquis Reagenz hergestellten Farblösung durch die NMR-Spektroskopie geführt. Es werden die schon beim Alkohol (12) in konzentrierter Schwefelsäure ermittelten chemischen Verschiebungen gefunden.

Die Farbigkeit von Carboniumionen ist vielfach in der Literatur beschrieben ^{44), 45), 70), 71)} worden. Verständlich wird

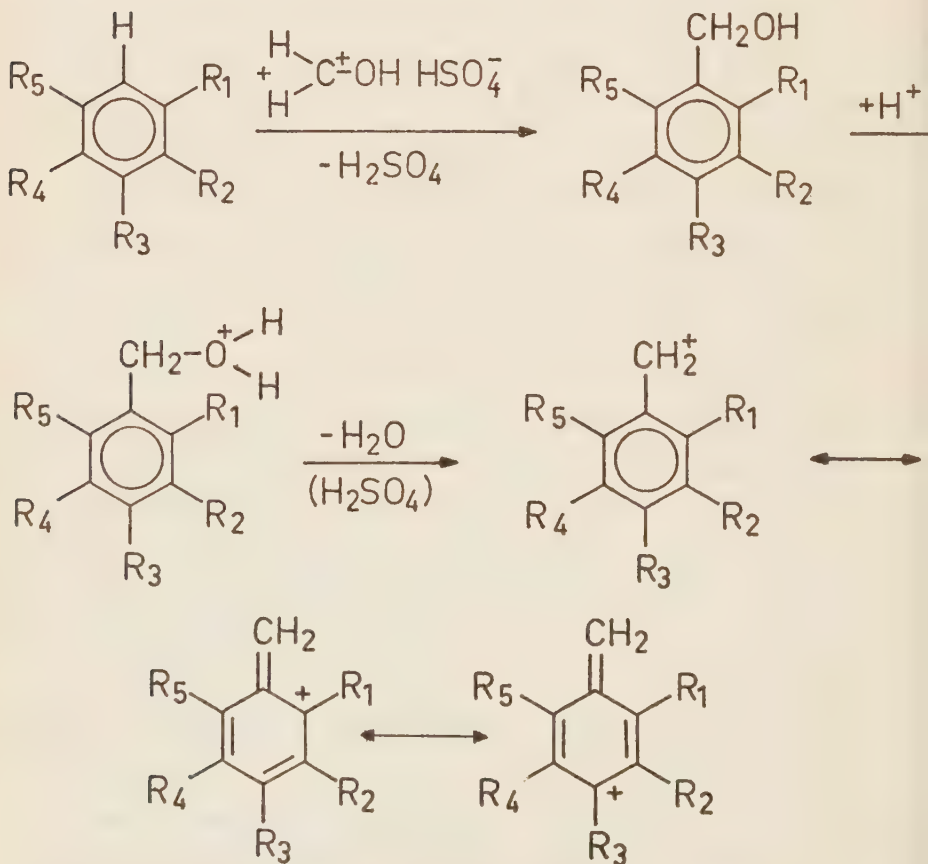


Abb. 25: Reaktionsablauf der Marquis Reaktion

70) V. Gold, F.L. Tye, J. chem. Soc.(London) 1952, 2172; 2184

71) J. A. Grace, M.R.C. Symons, J. chem. Soc.(London) 1959,959

die Farbigkeit durch die Annahme der Delokalisation der positiven Ladung im Benzolring (Abb. (25) . Daher wird das langwelligste Maximum durch Konjugation mit weiteren Doppelbindungen bathochrom verschoben. Als Beispiel sei das Diphenyl angegeben, dessen Maximum nach der Reaktion mit Marquis Reagenz bei 600 nm liegt ²¹⁾ . Die starke Differenz der Maxima der Elektronenspektren von (6) bzw. (11) in Formaldehyd-Schwefelsäure ist durch den paraständigen Sauerstoff in (11) erklärlich. Durch ihn wird die Mesomeriefähigkeit der positiven Ladung eingeschränkt, weshalb das Maximum mit 430 nm kurzwelliger als das von (6) liegt (482 nm) .

Am Aromaten tritt mehrfache Substitution ein, wenn weniger als fünf Substituenten vorhanden sind. Es resultieren, insbesondere aus monosubstituierten Aromaten, hochmolekulare Substanzen. Ihr Molekulargewicht kann durch die Reaktion bei tieferer Temperatur zwar gesenkt werden, wie ich bei der Marquis Reaktion mit Pethidin (3) zeigen konnte, aber es ermöglicht nicht die Isolierung monomerer Reaktionsfolgeprodukte. Der Versuch, monomere Folgeprodukte durch weitere Absenkung der Reaktionstemperatur zu erreichen, führte nämlich nicht zum Ziel, da bei Temperaturen unterhalb von -45°C die Farbbildung nicht mehr stattfindet. Aus dem gleichen Grund ist hier der direkte Nachweis der Carboniumionen beispielsweise bei der Durchführung der Marquis Reaktion bei -60°C im NMR-Spektrometer nicht möglich. Er kann nur, wie oben beschrieben, über die fünffach substituierten Benzolderivate erfolgen.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reaktion von Aromaten mit Marquis Reagenz berichtet. Es wird mit Hilfe spektroskopischer Methoden und durch Isolieren von Reaktionsfolgeprodukten gezeigt, daß für die jeweils auftretende Farbigkeit ein bei Zimmertemperatur unbeständiges Carboniumion verantwortlich ist.

Das bei der Reaktion von N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin (6) entstehende Carboniumion (10) wurde indirekt durch den isolierten Alkohol (9) identifiziert.

Weiterhin wurde 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) der Marquis Reaktion unterworfen. Als Folgeprodukte konnten ein Alkohol (12) und ein Äther (16) isoliert werden. Aus diesen wurde das Carboniumion (13) gebildet und sowohl chemisch als auch spektroskopisch nachgewiesen. In der Farblösung aus (11) mit Marquis Reagenz konnte das Carboniumion direkt durch die Kernresonanzspektroskopie nachgewiesen werden.

Weniger stark substituierte Benzolderivate wie z.B. Pethidin (3) reagieren unter Bildung hochmolekularer Produkte.

Durch Protonenresonanzmessungen wurde die Reaktionsfähigkeit von Aromaten mit Marquis Reagenz abgegrenzt.

4-Dimethylaminomethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (9),

4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (12),

4,4'-Dimethoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethyldibenzyläther (16),

4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethyläther (15) wurden

erstmalig dargestellt und die Strukturen mit Hilfe der UV-, IR-, NMR- und Massenspektren sowie der Elementaranalysen abgesichert.

EXPERIMENTELLER THEIL

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
Allgemeine Angaben	74
Allgemeine Arbeitsvorschrift	76
Reaktion von Pethidin (3)	76
N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin (5)	77
2,3,5,6-Tetramethylbenzonitril (7)	78
2,3,5,6-Tetramethylbenzylamin (8)	79
N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin (6)	80
4-Dimethylaminomethyl-2,3,5,6-tetramethyl- benzylalkohol (9)	81
4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (12)	82
4,4'-Dimethoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethyl- dibenzyläther (16)	83
4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethyläther (15)	83

Allgemeine Angaben:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Lindströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Elektronenspektren wurden mit dem Zeiss Photometer M 4 Q II in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Die Tieftemperaturmessungen erfolgten mit einem Cary 15 . Es sind nur die Maxima im sichtbaren Bereich angegeben.

Die Fluoreszenzspektren wurden mit dem Zeiss Fluorometer M 4 Q III - ZFM 4 in Chloroform aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 237 und 431 in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen.

Die NMR-Spektren: Zur Messung wurden folgende Geräte verwendet:

1. Varian T 60 2. Varian A 60 A 3. Varian XL 100

In den angegebenen Lösungsmitteln diente Tetramethylsilan als innerer bzw. bei den Messungen in Säuren als externer Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in δ [ppm] angegeben..

Die Massenspektren wurden mit einem CH-7-Varian Mat aufgenommen.

Die Elektronenspinresonanzspektren ⁺⁾ wurden mit einem hochauflösenden AEG 12 X in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen.

+) Herrn Prof. Kurreck, Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Aufnahme und Diskussion der Spektren.

Die Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab-Vapor-Pressure-Osmometer 301 A bestimmt.

Die Mikroanalysen wurden von der Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr., sowie der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel GF₂₅₄ - Fertigplatten (Merck) durchgeführt.

Die präparative Schichtchromatographie wurde auf mit dem Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig (Merck) als Sorbens selbstgefertigten Glasplatten (50 x 20 cm) durchgeführt.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich entweder auf einmal destillierte oder zweimal umkristallisierte und getrocknete Produkte.

1. Allgemeine Vorschrift zur Aufarbeitung der mit Marquis
Reagenz erhaltenen Farblösung von Aromaten (Schema 1):

0,02 Mol Aromat wurden mit einem Gemisch aus 3ml 36 %iger wäßriger Formaldehydlösung und 97 ml ca. 96 %iger Schwefelsäure (= R 175 DAB 7) bei -20°C unter Rühren 45 Minuten umgesetzt. Die farbige Lösung wurde auf Eis gegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt (= Fraktion a)) . Die wäßrige Phase wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumkarbonatlösung neutralisiert und wiederum mit Chloroform ausgeschüttelt (= Fraktion b)) . Die wäßrige Phase wurde der Gefrier-trocknung unterworfen (= Fraktion e)) . Die Fraktion b) wurde nach dem Entfernen des Chloroforms mit wasserfreiem Äther behandelt. Der Rückstand dabei ist die Fraktion d) . Der Ätherextrakt wurde der Destillation im Ölpumpenvakuum bei 145°C unterworfen. Das Destillat stellt die Fraktion f) , der Rückstand die Fraktion g) dar.

Reaktion von Pethidin mit Marquis Reagenz:

Pethidin wurde nach der Vorschrift 1 bearbeitet.

Fraktion d) :

Molekulargewichtsbestimmung 2477 (Chloroform)

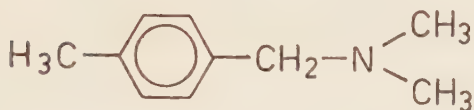
Fraktion g) :

Die Fraktion g) wurde durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt und die fluoreszierende Substanz isoliert.

Molekulargewichtsbestimmung: 548 (Massenspektrum)

DC: Fließmittel: Aceton/Wasser - 85:15, R_F : 0,22

N,N-Dimethyl-4-methylbenzylamin (5) :



0,2 Mol 4-Methylbenzylamin wurden nach Leuckart-Wallach ²⁸⁾ methyliert.

Ausbeute: 80 % der Theorie

farblose Flüssigkeit, Kp: 197°C

C₁₀H₁₅N Mol.-Gew.: 149,2

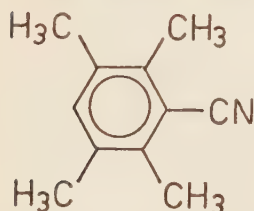
Ber.: 80,50 C 10,07 H 9,40 N

Gef.: 80,34 C 10,06 H 9,31 N

Molekulargewichtsbestimmung: 147 (Chloroform)

IR-Spektrum (CHCl₃): 2960, 2940, 2855, 2815, 2770, 1692,
1675, 1597, 1500, 1460, 1449, 1432,
1356, 1300, 1242, 1163, 1138, 1099,
1089, 1010, 934, 848, 755, 650 cm⁻¹

2,3,5,6-Tetramethylbenzonitril (7) :



0,75 Mol 1,2,4,5-Tetramethylbenzol, 0,75 Mol Trichloracetonitril und 1,5 Mol Aluminiumchlorid wurden in 150 ml Chlörbenzol zwei Stunden mit Chlorwasserstoffgas beschickt. Die dabei auftretende Wärmeentwicklung wurde durch Wasserkühlung gemäßigt, ohne sie ganz zu unterbinden. Nach siebentägigem Stehen, wobei während dieser Zeit häufig umgeschüttelt wurde, wurde mit 1 l absolutem Äther unter Eiskühlung vorsichtig verdünnt, und das Reaktionsgemisch durch langsames Gießen auf Eis zersetzt. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Auszug mit wäßriger Natriumkarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Unter Rühren wurden 50 g gepulvertes Kaliumhydroxid zugesetzt und nach einer halben Stunde abfiltriert. Anschließend wurden 100 g gepulvertes Kaliumhydroxid zugegeben und vier Stunden lang geschüttelt. Nachdem die Mischung über Nacht stehengeblieben war, wurde der Bodenkörper abgetrennt und der Äther abgezogen. Das zurückbleibende rote Öl wurde im Vakuum destilliert und das erhaltene Produkt umkristallisiert.

Ausbeute: 11 % der Theorie

weiße Kristalle (Äthanol), F: 68°C

$C_{11}H_{13}N$ Mol.-Gew.: 159,2

Ber.: 83,0 C 8,18 H 8,82 N

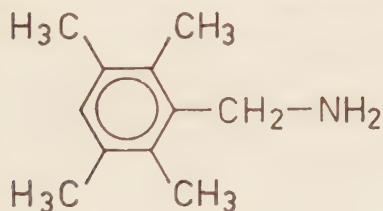
Gef.: 82,71 C 8,21 H 8,77 N

DC: Fließmittel: Petroläther/Chloroform-80:30

R_F : 0,33 (Durol: R_F : 0,93)

IR-Spektrum (CHCl_3): 3000, 2915, 2855, 2212, 1585 1461,
1375, 1263, 1200, 998, 872 cm^{-1}

2,3,5,6-Tetramethylbenzylamin (8) ⁷²⁾ :



Das Nitril (7) wurde nach der Vorschrift von Nystrom ³⁶⁾
mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.

Ausbeute: 85 % der Theorie

weiße Kristalle (Ligroin), F: 101°C

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$ Mol.-Gew.: 163,3

Ber.: 81,0 C 10,42 H 8,58 N

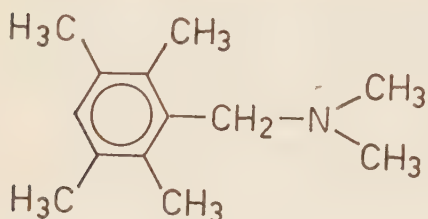
Gef.: 81,09 C 10,26 H 8,31 N

DC: Fließmittel: Petroläther/Chloroform-80:30

R_F = 0,1

72) M.S. Newman, T. Fukunaga, J. Am. chem. Soc. 82, 695 (1960)
(2,3,5,6-Tetramethylbenzylammoniumchlorid)

N,N-Dimethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylamin (6) :



Das primäre Amin (8) wurde mit Formaldehyd und Ameisensäure nach Leuckart-Wallach ²⁸⁾ methyliert.

Ausbeute: 76 % der Theorie

Base:

farbloses Öl, Kp_{12} : 129°C

$C_{13}H_{21}N$ Mol.-Gew.: 191,3

Ber.: 81,62 C 11,06 H 7,32 N

Gef.: 81,43 C 10,72 H 7,29 N

Molekulargewichtsbestimmung: 191 (Massenspektrum)

DC: Fließmittel: Petroläther/Chloroform-80:30, R_F : 0,6

IR-Spektrum (Film): 3000, 2960, 2935, 2848, 2805, 2755,
2717, 1610, 1470, 1455, 1405, 1385,
1362, 1300, 1287, 1260, 1242, 1222,
1179, 1150, 1100, 1077, 1045, 1023,
963, 908, 868, 847, 742, 690 cm^{-1}

Hydrochlorid:

weiße Kristalle (Isopropanol), F: 268°C (Z.)

$C_{13}H_{22}NCl$ Mol.-Gew.: 227,8

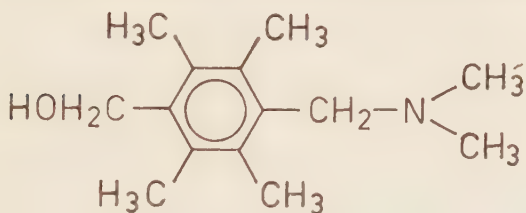
Ber.: 68,7 C 9,7 H 6,2 N 15,4 Cl

Gef.: 68,71 C 10,03 H 6,21 N 15,64 Cl

DC: Fließmittel: Petroläther/Chloroform-80:30, R_F : 0

IR-Spektrum (KBr): 3020, 2995, 2950, 2910, 2850, 2740,
2690, 2660, 2500, 2470, 1605, 1495,
1463, 1387, 1378, 1365, 1285, 1265,
1227, 1215, 1155, 1130, 1072, 1055,
1035, 1020, 1000, 950, 932, 892, 828,
730, 678 cm^{-1}

4-Dimethylaminomethyl-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (9) :



Das Hydrochlorid (6) wurde nach der Vorschrift 1 bearbeitet.
Die erhaltene Fraktion c) wurde durch präparative Schicht-
chromatographie aufgetrennt. Die isolierte Substanz wurde
im Ölpumpenvakuum bei 136°C destilliert und umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 % der Theorie

weiße Kristalle (Ligroin), F: 88°C

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ Mol.-Gew.: 221,3

Ber.: 76,02 C 10,4 H 6,34 N

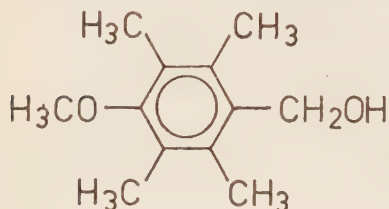
Gef.: 75,71 C 10,21 H 6,36 N

Molekulargewichtsbestimmung: 221 (Massenspektrum)

DC: Fließmittel: Chloroform/Aceton/Ammoniak-90:20:2

R_f : 0,5 (PF₂₅₄) , 0,7 (GF₂₅₄)

4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylalkohol (12) :



1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) wurde aus dem entsprechenden Phenol mit Dimethylsulfat nach Ullmann ⁵¹⁾ hergestellt. 0,02 Mol (11) wurde mit 100 ml Formaldehyd-Schwefelsäureareagenz (R 175 DAB 7) bei -20°C eine Stunde umgesetzt. Die Farblösung wurde auf Eis gegeben. Nach dem Abtrennen des ausgefallenen Produkts wurde die wässrige Phase mit gesättigter, wässriger Natriumkarbonatlösung neutralisiert. Das gefällte Produkt wurde isoliert und umkristallisiert.

Ausbeute: 3,8 % der Theorie

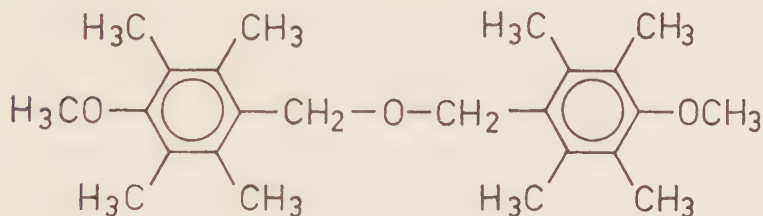
weiße Nadeln (Ligroin), F: 104°C

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ Mol.-Gew.: 194,3

Ber.: 74,23 C 9,29 H

Gef.: 74,60 C 9,16 H

4,4'-Dimethoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethyldibenzyläther (16) :



0,02 Mol 1-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol (11) wurde, wie bei (12) beschrieben, umgesetzt. Das aus saurer Lösung ausgefallene Produkt wurde durch präparative Schichtchromatographie aufgearbeitet und umkristallisiert.

Ausbeute: 11,5 % der Theorie

weiße Kristalle (Ligroin), F: 139°C

$C_{24}H_{34}O_3$ Mol.-Gew.: 370,5

Ber.: 77,77 C 9,19 H

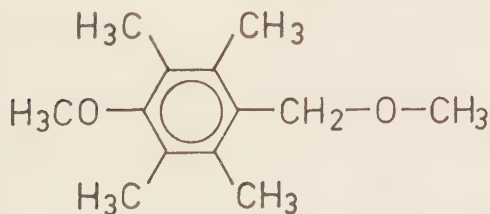
Gef.: 77,31 C 8,96 H

Molekulargewichtsbestimmung: 370 (Massenspektrum)

DC: Fließmittel: Petroläther/Chloroform-90:30

R_f : 0,2

4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzylmethylether (15) :



0,025 Mol (12) wurde in 2 ml bzw. 0,25 Mol (16) in 20 ml konzentrierter Schwefelsäure 15 Minuten bei -40°C umgesetzt. Die farbige Lösung wurde in 20 ml bzw. 150 ml wasserfreies, auf -40°C gekühltes Methanol gegeben. Es wurde mit Natriumbikarbonat neutralisiert, anschließend filtriert und nach Abziehen des Lösungsmittels umkristallisiert.

Ausbeute: 64 % bzw. 44 % der Theorie

weiße Kristalle (Isopropanol-Wasser), F: 74°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Mol.-Gew.: 208,3

Ber.: 75,0 C 9,6 H

Gef.: 75,4 C 10,02 H

Gef.: 75,15 C 9,7 H

Lebenslauf

Am 24. September 1944 wurde ich als zweiter Sohn des Arztes Hans-Ulrich Kawerau und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Bodinus, in Potsdam geboren.

Vom September 1950 bis zum März 1956 besuchte ich die 4. Grundschule in Berlin-Dahlem. Anschließend wechselte ich an die Arndt-Schule in Berlin-Dahlem, wo ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Brunhild-Apotheke in Berlin-Schöneberg bestand ich 1965 in Berlin die Pharmazeutische Vorprüfung.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Pharmazie. Im Wintersemester 1966/67 wechselte ich an die Freie Universität Berlin - hier bestand ich im April 1969 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Anschließend begann ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Im August 1970 heiratete ich Elke v. Häfen.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

